Aus dem Zentrum der Pharmakologie der
Johann Wolfgang von Goethe-Universität
– Abteilung Klinische Pharmakologie –
(Leiter: Prof. Dr. Norbert Rietbrock)

FARBSEHSTÖRUNGEN BEI PATIENTEN UNTER CHRONISCHER ß-METHYL- UND ß-ACETYL-DIGOXIN-THERAPIE

TEIL I:
Untersuchung der mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten und Messung der Digoxinserumkonzentration

TEIL II:
Untersuchung der mit ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten und Einzelauswertung der Farbsehtests

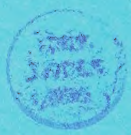
INAUGURAL-DISSERTATION

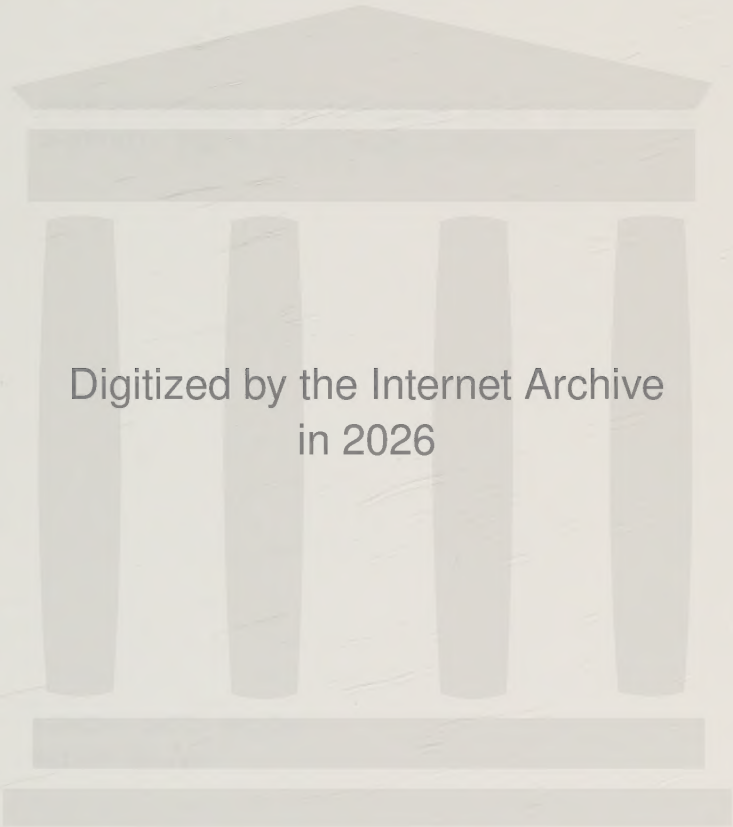
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang von Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

ANDRZEJ DAWID MILLER
RAINER SEMJAN

1984




Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0029

FARBSEHSTÖRUNGEN BEI PATIENTEN UNTER CHRONISCHER ß-METHYL- UND ß-ACETYLDIGOXIN-THERAPIE

ANDRZEJ DAVID MILLER
RAINER SEMJAN

Aus dem Zentrum der Pharmakologie der
Johann Wolfgang von Goethe-Universität
- Abteilung Klinische Pharmakologie -
(Leiter Prof.Dr.Norbert Rietbrock)

FARBSEHSTÖRUNGEN BEI PATIENTEN UNTER CHRONISCHER ß-METHYL- UND ß-ACETYL-DIGOXIN-THERAPIE

Teil I: Untersuchung der mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten und Messung der Digoxinserumkonzentration

Teil II: Untersuchung der mit ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten und Einzelauswertung der Farbsehtests

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereiches Humanmedizin der Johann Wolfgang von Goethe-Universität, Frankfurt am Main

vorgelegt von

ANDRZEJ DAWID MILLER
RAINER SEMJAN

Dekan	: Prof.Dr.H.J.Müller
Referent	: Prof.Dr.N.Rietbrock
Correferent	: Prof.Dr.N.Stärk
Tag der mündlichen Prüfung:	28.09.1984

Aus dem Zentrum der Pharmakologie der
Johann Wolfgang von Goethe-Universität
- Abteilung Klinische Pharmakologie -
(Leiter Prof.Dr.Norbert Rietbrock)

Farbsehstörungen bei Patienten unter chronischer ß-Methyl- und ß-Acetyldigoxin-Therapie

Teil I

Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin der
Johann Wolfgang von Goethe-Universität,
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Andrzej David Miller
aus Breslau

FÜR MEINEN VATER UND IRMGARD

Aus dem Zentrum der Pharmakologie der
Johann Wolfgang von Goethe-Universität
- Abteilung Klinische Pharmakologie -
(Leiter Prof.Dr.Norbert Rietbrock)

Farbsehstörungen bei Patienten unter chronischer ß-Methyl- und ß-Acetyldigoxin-Therapie

Teil II

Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin der
Johann Wolfgang von Goethe-Universität,
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Rainer Semjan
aus Oldendorf/Melle

INHALTSVERZEICHNIS

		Verfasser	Seite
	Zusammenfassung	Miller/Semjan	1
1.	Einleitung	Miller/Semjan	3
2.	Fragestellung	Miller/Semjan	7
3.	Methode	Miller/Semjan	8
3.1.	Patienten		8
3.1.1.	Auswahlkriterien	Miller	8
3.1.2.	Demographische Daten	Miller	9
3.1.3.	Klinische Daten	Semjan	15
3.1.4.	Diagnosen	Semjan	23
3.1.5.	Medikamentöse Therapie	Semjan	26
3.2.	Farbsehstörung		29
3.2.1.	Prinzip des Faensworth's Munsell 100 hue-Test	Semjan	29
3.2.2.	Vorbedingungen	Semjan	29
3.2.3.	Durchführung	Semjan	29
3.2.4.	Auswertung des Einzeltests und Interpretation	Semjan	30
3.2.5.	Bildung von mittleren Plots	Semjan	31
3.3.	Bestimmung der Serumdigoxin-konzentration		33
3.3.1.	Abnahme der Proben	Miller	33
3.3.2.	Verarbeitung der Proben	Miller	33
3.3.3.	Digoxin-RIA	Miller	33
3.3.4.	Auswertung	Miller	35
3.3.5.	Präzision und Richtigkeit	Miller	35
3.3.5.1.	Präzision	Miller	35
3.3.5.2.	Richtigkeit	Miller	36
3.4.	Statistik und Berechnungen	Miller	38
3.5.	Geräte		38
3.5.1.	Farnsworth's-Munsell 100 hue-Test	Semjan	38
3.5.2.	Szintillationsspektrometer Autogamma 5130	Semjan	38

		Verfasser	Seite
3.5.3.	Tischrechner mit Plotter	Miller	38
3.5.4	Taschenrechner	Miller	38
4.	Ergebnisse		39
4.1.	Subjektive Angaben	Semjan	39
4.2.	Farbunterscheidungsvermögen nach Wellenlängenbereich in Abhägigkeit von der Serum-digoxinkonzentration	Semjan	40
4.3.	Spezifität der Farbseh-störungen	Semjan	44
4.4.	Schweregrad der Störungen des Farbunterscheidungsvermögens	Semjan	47
4.5.	Präparatspezifische Farb-sehstörungen	Miller	51
4.6.	Abhängigkeit der Farbseh-störungen vom Geschlecht der Patienten	Miller	54
4.7.	Abhängigkeit von anderen Faktoren	Miller	61
4.8.	Häufigkeit von Farbseh-störungen	Miller	62
4.9.	Verlauf der Farbsehstö-rung bei einer akuten Digoxinintoxikation	Miller	65
5.	Diskussion	Miller/Semjan	69
6.	Literatur		91
7.	Anhang		104
	Ehrenwörtliche Erklärungen		
	Lebensläufe		

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde bei Patienten mit Digitalisintoxikation über eine Häufigkeit subjektiver Sehstörungen zwischen 6 und 20 % berichtet. Die Farbsehstörungen wurden mit Hilfe des Farnsworth`s Munsell 100 hue-Test an 31 mit ß-Methyldigoxin behandelten und 34 mit ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten ermittelt, die mindestens über 4 Wochen ß-Methyldigoxin oder ß-Acetyldigoxin erhalten hatten. Beide Patientengruppen wurden mit 16 Patienten verglichen, die kein Digitalis erhielten.

Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen Schwere und Häufigkeit der Farbsehstörung und der radioimmunologisch gemessenen Serumdigoxinkonzentration. Insgesamt 80 % der Patienten mit toxischen Digoxinplasmakonzentrationen (> 2,5 ng/ml) hatten Farbsehstörungen, im therapeutischen Konzentrationsbereich waren ca. 25 % betroffen.

Die Farbsehstörungen betrafen individuell unterschiedliche Wellenlängenbereiche mit Tendenz zu generalisierten Farbsehstörungen bei toxischer Serumdigoxinkonzentration. Im Durchschnitt schien sich eine Bevorzugung des grün-blauen Bereiches abzuzeichnen.

Hauptursache für die Zahl der Digitalisintoxikationen sind pharmakokinetisch bedingte Intoxikationen, die auf ungenügende Dosisadaptation zurückzuführen waren.

Aus dem Verlauf der Farbsehstörung einer suizidalen, akuten Digoxinintoxikation, die das Maximum erst nach 30 Stunden erreichte, könnte auf die Existenz eines - die Farbsehstörungen tragenden - tiefen Kompartiments geschlossen werden.

1. EINLEITUNG

Herzglykoside haben nach Cytostatika und Antibiotika die dritthöchste Intoxikationsrate (48). In prospektiven Studien an Krankenhauspatienten wurden von den meisten Gruppen Intoxikationsraten von ca. 20% beschrieben (4, 17, 43). Ursachen hierfür sind einerseits die geringe therapeutische Breite (eine Verdopplung der therapeutischen Dosis führt zu einer Intoxikationsrate von 80 - 90%; 2, 43,48), andererseits die interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter: Reduktion des Verteilungsraumes (z.B. bei Abnahme der Muskelmasse), der Eliminationsrate (z.B. Niereninsuffizienz; 8, 14, 18, 28, 53), oder auch Einnahmefehler (non -compliance) unter ambulanten Bedingungen (49, 56). Die Intoxikationssymptome können nach Manifestationsort in kardiale und extrakardiale gegliedert werden. Zu den kardialen Symptomen gehören Reizleitungsstörungen und ventrikuläre Extrasystolen zu je 30% (27). Extrakardiale Symptome werden unterschieden in Allgemeinsymptome, zentrale und gastrointestinale Symptome (27). Ein Teil der allgemeinen oder gastrointestinalen Symptome können als zentral ausgelöst angesehen werden, ebenso wie einige arrhythmische und antiarrhythmische Wirkungen (21). Drei neurale Wirkungen von Digitalis sind tierexperimentell belegt und können entsprechend

am Menschen nachgewiesen werden: I. Vagusstimmulation, II. Sensibilisierung der Barorezeptoren und bei entsprechender Dosierung III. sympathomimetische Effekte (21). Diese Mechanismen können den Herzrhythmus sowohl im therapeutischen Bereich als auch bei Intoxikationen negativ beeinflussen. Auch die Sensibilisierung der Chemorezeptoren-Triggerzone und das Auftreten von Sehstörungen werden als Manifestationen einer neurotoxischen Aktivität von Digitalis betrachtet.

Sehstörungen nach Digitalisgaben sind seit langem bekannt (57). Ein bemerkenswerter Befund war das Auftreten von Sehstörungen bei 95 % digitalisintoxikierter Patienten, die 1969 nach einem Herstellungsfehler über Tage und Wochen statt 0,25 mg Digoxin pro Tablette 0,2 mg Digitoxin und 0,05 mg Digoxin pro Tablette bei unveränderter Verordnung zu sich genommen hatten (10). Die meisten der Patienten klagten über verschwommenes Sehen und Beschwerden beim Lesen. Oft erschienen Farbbereiche verändert. Entoptische Erscheinungen, wie Sehen von flimmernden, sich bewegenden, bunten Flecken, Ringe und Flammen in gelben, roten, grünen und blauen Farben, Gelbfiltersehen und "Kornblumenphänomen", sind in einigen Fällen beschrieben (26, 37, 35, 5, 49, 53). Ein zentraler,

dunkler Fleck im Gesichtsfeld und Gesichtsausfälle wurden verschiedentlich beschrieben (55). Das klinische Bild entsprach hierbei einer Retrobulbärneutis (34, 11). Fast alle mit Digitoxin intoxikierten Personen hatten Schwierigkeiten in der Rot-Grün-Perception (33).

Nach akuter Vergiftung mit Digitaline Nativelle^{R} (Digitoxin) in suizidaler Absicht, klagten 6 % der Patienten über Sehstörungen (20, 37). Andere Studien berichten über Störungen bei 11 bis 20 % der intoxikierten Patienten (s. Lely und van Enter, 1972).

Digoxin-induzierte Sehstörungen sind bisher seltener beschrieben. Dubnow und Burchell (16) erfaßten mehr Sehbeschwerden nach Digitoxin- als nach Digoxinüberdosierung.

Der Farnsworth`s Munsell 100 hue-Test, als psychophysikalische Methode (19) hat sich bei der Erfassung verschiedener erworbener Farbsehstörungen bewährt. Automatisierte Auswertung und polares Plotten (15) erleichtern seinen Einsatz.

In der Bundesrepublik Deutschland haben orale Präparationen von ß-Methyldigoxin und ß-Acetyldigoxin

die größten Anteile am Herzglykosidmarkt (42). Ihre Kinetik und ihr Metabolismus zeigen deutliche Unterschiede (29, 30, 41). Während der Ester ß-Acetyldigoxin bei der Resorption zu Digoxin desacetyliert wird (46), bleibt vom oral applizierten ß-Methyldigoxin nach Leberpassage noch ca 1/3 ß-Methyldigoxin (41). ß-Methyldigoxin hat eine längere Halbwertzeit als Digoxin und ein kleines Verteilungsvolumen. Außerdem ist es gleichzeitig relativ gut wasser- und lipidlöslich. Hierin liegt eventuell der Grund für die gute Hirngängigkeit und entsprechende Anreicherung der Substanz im Gehirn (30). Kuhlmann et al. (30) konnten unter Gleichgewichtsbedingungen eine ca. 10- bis 50-fach höhere ß-Methyldigoxinkonzentration im Gehirn des Hundes feststellen.

2. F R A G E S T E L L U N G

Es sollte geprüft werden, ob sich eine Beeinträchtigung des Farbsehvermögens durch Digitalisglykoside objektivierbar erfassen läßt. Hierzu sollten in einer Retrospektivstudie Patienten unter oraler Dauertherapie mit ß-Methyldigoxin (Lanitop^{R}) und ß-Acetyldigoxin (Novodigal^{R}) mit dem Farnsworth`s Munsell 100 hue-Test als psychophysikalischer Methode zur Messung des Farbunterscheidungsvermögens untersucht und ihre Serumdigoxinkonzentrationen radioimmunologisch erfaßt werden.

3. METHODE

3.1. Patienten

3.1.1. Auswahlkriterien

Es wurden 81 stationäre Patienten in verschiedenen Krankenhäusern des Frankfurter Raumes untersucht. Die Patienten lagen vorwiegend auf internistischen Stationen. 31 Patienten erhielten ß-Methyldigoxin (Lanitop^{R}) und 34 ß-Acetyldigoxin (Novodigal^{R}) als Erhaltungstherapie über mindestens 4 Wochen. Sie wurden mit 16 Patienten verglichen, die 4 Wochen vor dem Test oder länger keine Herzglykoside bekommen hatten.

Ausgeschlossen wurden Patienten aufgrund der Anamnese oder anhand der Krankenblätter, wenn ein über 10 Jahre andauernder oder medikamentös behandlungspflichtiger Diabetes mellitus bestand, oder eine mehr als 10-jährige Hypertonieanamnese vorlag. Bestand chronisches Nierenversagen, führte dies ebenfalls zum Ausschluß. So auch die Diagnosen Grauer und Grüner Star, angeborene oder vorher erworbene Farbsehstörungen - wenn sie anamnestisch festgestellt wurden.

Patienten, die Pharmaka erhielten, die mit der Pharmakokinetik von Herzglykosiden interferieren, wie Chinidin (2), Saluretika (4), oder die radioimmunologische Digoxinkonzentrationsbestimmung evtl. gestört hätten (z.B.: Spironolacton; 6), wurden nicht untersucht.

3.1.2. Demographische Daten

Es wurden insgesamt 44 weibliche und 37 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 59,5 $\pm$ 12,3 ($\bar{x} \pm S_x$) Jahren untersucht. Es fanden sich im Mittel keine Altersunterschiede bei den mit ß-Methyldigoxin oder ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten (Tab. 1), mit Ausnahme von einem signifikant höheren Durchschnittsalter der mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten im subtoxischen Serumdigoxinkonzentrationsbereich (1,50 - 2,49 ng/ml) im Vergleich zu der Kontrollgruppe ($p < 0,01$), zu den Patienten unter ß-Methyldigoxin-Therapie im toxischen Bereich ($> 2,5$ ng/ml, $p < 0,05$) und auch zu der mit ß-Acetyldigoxin behandelten Patientengruppe mit therapeutischen (0,50 - 1,49 ng/ml) Serumdigoxinkonzentrationen (Anhang Tab. 10, 11).

Das mittlere Körpergewicht aller Patienten betrug 69,6 $\pm$ 17,6 kg (Tab. 2;,Anhang Tab. 12, 13).

Die Patienten waren im Durchschnitt 166,6 ± 7,8 cm groß (Tab. 3).
(Einzelwerte der demographischen Daten: Anhang Tab. 1 - 9)

Es wurden insgesamt 44 weibliche und 37 männliche Patienten untersucht (Tab. 4). Von den mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten waren 22 weiblich und 21 männlich. Das unterschiedliche Verhältnis der Geschlechter in den einzelnen Gruppen erklärt sich durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Patienten in den die jeweiligen Derivate bevorzugenden Kliniken.

DEMOGRAPHISCHE DATEN: A L T E R (Jahre)

	Kontrolle	0,01-0,49	0,50-1,49 (ng/ml)	1,50-2,49	▷2,5	Σ	Σ + Kontrolle
			ß-Methyldigoxin				
n	16	4	18	4	5	31	47
$\bar{x}$	53,75	60,25	59,0	71,2	56,6	60,3	58,1
S_x	9,23	10,72	15,53	2,87	9,29	13,41	12,45
$S_{\bar{x}}$	2,31	5,36	3,66	1,44	4,16	2,41	1,95
			ß-Acetyldigoxin				
n		3	17	7	7	34	50
$\bar{x}$		66,0	56,2	67,1	66,8	61,5	59,0
S_x		6,93	12,30	9,26	10,70	11,90	11,62
$S_{\bar{x}}$		4	2,99	3,50	4,04	2,04	1,64
			ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin				
n		7	35	11	12	65	81
$\bar{x}$		62,7	57,6	68,6	62,5	61,0	59,5
S_x		9,11	13,92	7,63	11,03	12,56	12,27
$S_{\bar{x}}$		3,44	2,35	2,30	3,19	1,56	1,36

Tabelle 2

DEMOGRAPHISCHE DATEN: G E W I C H T (kg)

	Kontrolle	0,01-0,49	0,50-1,49	1,50-2,49	≥2,5	Σ	Σ + Kontrolle
			(ng/ml)				
			ß-Methyldigoxin				
n	16	4	17	3	5	29	45
$\bar{x}$	68,5	79,2	75,2	59,7	60,8	71,7	70,6
S_x	17,14	30,41	26,60	8,08	4,21	23,73	71,47
$S_{\bar{x}}$	4,28	15,21	6,45	4,66	1,88	4,41	3,20
			ß-Acetyldigoxin				
n		3	17	7	7	34	50
$\bar{x}$		68,7	71,2	63,1	66,1	68,2	68,4
S_x		7,57	13,20	8,19	3,81	10,67	12,91
$S_{\bar{x}}$		4,37	3,20	3,10	1,44	1,83	1,83
			ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin				
n		7	34	10	12	63	79
$\bar{x}$		74,7	73,2	62,1	63,9	69,9	69,6
S_x		22,66	20,77	7,88	4,68	17,83	17,60
$S_{\bar{x}}$		8,56	3,56	2,49	1,35	2,25	1,98

DEMOGRAPHISCHE DATEN: G R Ö S S E (cm)

	Kontrolle	0,01-0,49	0,50-1,49 (ng/ml)	1,50-2,49	≥2,5	Σ	Σ + Kontrolle
			ß-Methyldigoxin				
n	13	3	24	2	3	22	35
$\bar{x}$	166,7	163,7	167,1	163,0	162,3	165,6	166,0
S_x	8,54	13,61	8,09	12,73	6,66	8,63	8,48
$S_{\bar{x}}$	2,37	7,86	2,16	9,00	3,84	1,84	1,43
			ß-Acetyldigoxin				
n		2	13	5	6	26	39
$\bar{x}$		164,5	166,7	168,8	168,7	167,3	167,3
S_x		0,71	7,11	4,55	9,42	6,86	7,35
$S_{\bar{x}}$		0,50	1,97	2,04	3,84	1,35	1,18
			ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin				
n		5	27	7	9	48	61
$\bar{x}$		164,0	166,9	167,1	166,6	166,6	166,6
S_x		9,64	7,49	6,99	8,75	7,69	7,80
$S_{\bar{x}}$		4,31	1,44	2,64	2,92	1,11	1,00

Tabelle 4

DEMOGRAPHISCHE DATEN: G E S C H L E C H T (weiblich/männlich)

	Kontroll-gruppe	0,01-0,49	0,5-1,49 (ng/ml)	1,5-2,49	▷2,5	Σ	Σ + Kontrolle
			ß-Methyldigoxin				
n	16	4	18	4	5	31	47
w	9	2	12	3	5	22	31
m	7	2	6	1	-	9	16
			ß-Acetyldigoxin				
n		3	17	7	7	34	50
w		2	5	2	4	13	22
m		1	12	5	3	21	28
			ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin				
n		7	35	11	12	65	81
w		4	17	5	9	35	44
m		3	18	6	3	30	37

3.1.3. Klinische Daten

Bei allen Patienten wurden Kalium und Kreatinin, sowie die GOT und GPT im Serum bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte morgens vor der Untersuchung (Einzelwerte: Anhang Tab. 14 - 22).

Die mittlere Kaliumkonzentration betrug für mit ß-Methyldigoxin behandelte Patienten 4,2 $\pm$ 0,63 mM ($\bar{x} \pm S_x$), für mit ß-Acetyldigoxin behandelte Patienten 4,4 $\pm$ 0,47 mM und für nicht digitalisierte Patienten 4,3 $\pm$ 0,44 mM (Tab. 5).

Die mittlere Kreatininkonzentration (Tab. 6) betrug für mit ß-Methyldigoxin behandelte Patienten 1,4 $\pm$ 1,24 mg/100 ml, für mit ß-Acetyldigoixn behandelte Patienten 1,3 $\pm$ 0,43 mg/100 ml, für nicht digitalisierte Patienten 0,9 $\pm$ 2,1 mg/100 ml. Die Kreatininkonzentration der ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten mit toxischen Serumdigoxinkonzentrationen ($> 2,5$ ng/ml) war mit 1,7 $\pm$ 0,49 mg/100 ml signifikant ($p < 0,05$, Anhang Tab. 23) höher als in der Kontrollgruppe. Bei den mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten mit toxischen bzw. subtoxischen Digoxinkonzentrationsbereichen war die Kreatininkonzentration im Serum mit 2,5 $\pm$ 2,91 bzw. 1,3 $\pm$ 0,13 mg/100 ml ebenfalls signifikant ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$, Anhang Tab. 23) höher

Tabelle 5

KLINISCHE DATEN: K A L I U M (mmol/l)

	Kontrolle	0,01-0,49	0,50-1,49 (ng/ml)	1,50-2,49	>2,5	Σ	Σ + Kontrolle
			ß-Methyldigoxin				
n	16	4	17	4	5	30	46
$\bar{x}$	4,3	4,1	4,4	4,3	3,9	4,2	4,3
S_x	0,44	0,61	0,67	0,27	0,69	0,63	0,57
$S_{\bar{x}}$	0,11	0,30	0,16	0,13	0,31	0,12	0,08
			ß-Acetyldigoxin				
n		3	17	7	7	34	50
$\bar{x}$		4,5	4,4	4,3	4,4	4,4	4,4
S_x		0,51	0,47	0,38	0,62	0,47	0,46
$S_{\bar{x}}$		0,30	0,11	0,14	0,24	0,08	0,06
			ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin				
n		7	34	11	12	64	80
$\bar{x}$		4,3	4,4	4,3	4,2	4,3	4,3
S_x		0,57	0,57	0,33	0,67	0,55	0,53
$S_{\bar{x}}$		0,22	0,10	0,10	0,19	0,07	0,06

KLINISCHE DATEN: K R E A T I N I N (mg/100 ml)

	Kontrolle	0,01-0,49	0,50-1,49 (ng/ml)	1,50-2,49	> 2,5	Σ	Σ + Kontrolle
			ß-Methyldigoxin				
n	16	4	17	4	5	30	46
$\bar{x}$	0,9	0,9	1,1	1,3	2,5	1,4	1,2
S_x	0,21	0,13	0,42	0,13	2,91	1,24	1,03
$S_{\bar{x}}$	0,05	0,06	0,10	0,06	1,23	0,23	0,15
			ß-Acetyldigoxin				
n		2	17	7	7	33	49
$\bar{x}$		1,0	1,2	1,1	1,7	1,3	1,1
S_x		0,07	0,38	0,29	0,49	0,43	0,40
$S_{\bar{x}}$		0,05	0,09	0,11	0,19	0,08	0,06
			ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin				
n		6	34	11	12	63	79
$\bar{x}$		0,9	1,1	1,2	2,0	1,3	1,2
S_x		0,12	0,39	0,26	1,83	0,91	0,83
$S_{\bar{x}}$		0,05	0,07	0,08	0,53	0,11	0,09

als in der Kontrollgruppe. Die Kreatininkonzentration bei den mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten mit subtoxischen Serumdigoxinkonzentrationen war gegenüber den entsprechenden Werten von den mit ß-Methyldigoxin bzw. mit ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten mit subtherapeutischen Serumdigoxinkonzentrationen signifikant ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$, Anhang Tab. 23, 24) erhöht.

Aus den Daten der Kreatininkonzentration im Serum, des Alters und Gewichts wurde nach der Formel von Cockroft und Gault (9) die individuelle Kreatininclearance berechnet. Die mittlere Kreatininclearance von 77 auswertbaren Patienten betrug 74,4 $\pm$ 31,2 ml/min (Tab. 7). Die mittlere Kreatininclearance für mit ß-Methyldigoxin behandelte Patienten betrug 75,2 $\pm$ 38,0 ml/min, für mit ß-Acetyldigoxin behandelte Patienten 65,8 $\pm$ 24,8 ml/min gegenüber der Kontrollgruppe mit 90,6 $\pm$ 24,0 ml/min. Bei den mit ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten mit toxischen Digoxinserumkonzentrationen ($> 2,5$ ng/ml) fand sich eine signifikant ($p < 0,01$, Anhang Tab. 25) erniedrigte Kreatininclearance (42,3 $\pm$ 13,9 ml/min) gegenüber der Kontrollgruppe. Bei den mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten war die Kreatininclearance in der Gruppe mit subtoxischen Digoxinserumkonzentra-

KLINISCHE DATEN: K R E A T I N I N - C L E A R A N C E (ml/min)

	Kontrolle	0,01-0,49	0,50-1,49 (ng/ml)	1,50-2,49	> 2,5	Σ	Σ + Kontrolle
			ß-Methyldigoxin				
n	16	4	16	3	5	28	44
$\bar{x}$	90,6	91,5	81,7	42,0	61,2	75,2	80,8
S_x	24,0	54,1	30,2	8,2	51,1	38,0	34,1
$S_{\bar{x}}$	6,0	27,0	7,5	4,7	22,9	7,2	5,1
			ß-Acetyldigoxin				
n		2	17	7	7	33	49
$\bar{x}$		70,0	76,8	61,6	42,3	65,8	73,9
S_x		14,1	23,4	24,0	13,9	24,8	27,0
$S_{\bar{x}}$		10,0	5,7	9,1	5,2	4,3	3,9
			ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin				
n		6	33	10	12	61	77
$\bar{x}$		84,3	79,2	55,7	50,2	70,1	74,4
S_x		43,8	26,6	22,1	33,9	31,6	31,2
$S_{\bar{x}}$		17,9	4,6	7,0	9,8	4,1	3,6

tionen (1,50 - 2,49 ng/ml) gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) und gegenüber der Gruppe mit therapeutischen Digoxinkonzentrationen ($p < 0,05$, Anhang Tab. 25) mit 42,0 $\pm$ 8,2 ml/min signifikant erniedrigt. Entsprechende Unterschiede finden sich auch beim Vergleich der Serumdigoxinkonzentrationsbereiche (Anhang Tab. 26).

Die GOT im Serum betrug im Mittel bei allen erfaßbaren Patienten 14,9 $\pm$ 10,2 U/L (Tab. 8). Unterschiede zwischen den beiden Digoxinderivaten und den jeweiligen Serumdigoxinkonzentrationsbereichen konnten nicht gefunden werden (Anhang Tab. 27, 28).

Die GPT im Serum betrug im Mittel 25,0 $\pm$ 36,3 U/L (Tab. 9) und bei nicht digitalisierten Patienten 39,1 $\pm$ 75,9 U/L. Der im pathologischen Bereich liegende Mittelwert wurde bedingt durch den bei einem Patienten gemessenen Wert von 241 U/L. Unter Vernachlässigung dieses Wertes liegt die mittlere Aktivität bei 13,8 $\pm$ 5,1 U/L. Bei den mit ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten betrug die GPT 16,5 $\pm$ 8,3 U/L, bei den mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten 29,6 $\pm$ 36,2 U/L. Dabei gehören zwei pathologisch erhöhte Werte von 168 und 121 U/L zu der Serumdigoxingruppe 0,50 - 1,49 ng/ml. Nach Weglassen

KLINISCHE DATEN: G O T (mU/ml)

	Kontrolle	0,01-0,49	0,50-1,49 (ng/ml)	1,50-2,49	>2,5	Σ	Σ + Kontrolle
			ß-Methyldigoxin				
n	9	4	17	3	5	29	38
$\bar{x}$	11,0	13,8	19,0	21,0	16,4	18,0	16,4
S_x	4,36	7,90	16,55	10,15	6,84	13,48	12,28
$S_{\bar{x}}$	1,45	3,95	4,01	5,86	3,06	2,50	1,99
			ß-Acetyldigoxin				
n		2	16	7	6	31	40
$\bar{x}$		11,5	15,4	10,7	10,0	13,0	12,6
S_x		3,54	7,41	5,22	4,86	6,59	6,17
$S_{\bar{x}}$		2,50	1,85	1,97	1,98	1,18	0,98
			ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin				
n		6	33	10	11	60	69
$\bar{x}$		13,0	17,2	13,8	12,9	15,5	14,9
S_x		6,42	12,88	8,11	6,46	10,71	10,20
$S_{\bar{x}}$		2,62	2,24	2,56	1,95	1,38	1,23

KLINISCHE DATEN: G P T (mU/ml)

	Kontrolle	0,01-0,49	0,50-1,49 (ng/ml)	1,50-2,49	>2,5	Σ	Σ + Kontrolle
			ß-Methyldigoxin				
n	9	4	17	3	5	29	38
$\bar{x}$	39,1	30,8	31,6	25,7	17,4	29,6	31,9
S_x	75,86	36,92	44,07	12,42	7,16	36,23	47,48
$S_{\bar{x}}$	25,29	18,46	10,69	7,17	3,20	6,73	7,70
			ß-Acetyldigoxin				
n		2	16	7	6	31	40
$\bar{x}$		11,5	19,4	12,0	15,5	16,5	21,6
S_x		0,71	9,11	6,00	7,06	8,26	36,39
$S_{\bar{x}}$		0,50	2,28	2,27	2,88	1,48	5,75
			ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin				
n		6	33	10	11	60	69
$\bar{x}$		24,3	26,8	16,1	16,3	22,8	25,0
S_x		30,28	32,59	10,09	6,82	26,49	36,28
$S_{\bar{x}}$		12,36	5,67	3,19	2,06	3,42	4,37

dieser beiden Werte errechnet sich für Patienten mit einem therapeutischen Serumdigoxinkonzentrationsbereich unter ß-Methyldigoxintherapie eine mittlere Aktivität von 18,9 $\pm$ 12,3 U/L, für mit ß-Methyldigoxin behandelte Patienten insgesamt eine Aktivität von 21,1 $\pm$ 16,8 U/L. Trotz einzelner pathologisch erhöhter Werte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Serumdigoxinkonzentrationsbereichen gefunden werden (Anhang Tab. 29, 30).

3.1.4. Diagnosen

Nach den Eintragungen in den Krankenblättern waren die Patienten unter einer oder mehrerer Diagnosen in stationärer Behandlung. Haupt- und Nebendiagnosen wurden von uns nicht unterschiedlich gewichtet. Eine zusammenfassende Übersicht für die mit ß-Methyldigoxin und mit ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten gibt Tabelle 10. Während für die digitalisbedürftigen Patienten generell die Diagnose Herzinsuffizienz oder andere Herzleiden gestellt wurde, litten die Patienten der Kontrollgruppe nicht unter Herzerkrankungen. Unterschiede bei anderen Erkrankungen zwischen den getesteten Präparaten und der Kontrollgruppe, und auch zwischen den jeweiligen Digoxinkonzentrationsbereichen, ließen sich nicht

finden. Die einzelnen Diagnosen nach Präparat und Serumdigoxinkonzentrationsbereich geordnet sind den Tabellen des Anhangs zu entnehmen (Anhang Tab. 31 - 39).

Tabelle 10

Haupt- und Nebendiagnosen in Abhängigkeit vom Serumdigoxinkonzentrationsbereich

Digoxinkonzentrationsbereich im Serum (ng/ml)	Kontrollgruppe	Dermatolog. Krankheiten	Nephrolog. Krankheiten	Orthopäd. Krankheiten	Pulmonolog. Krankheiten	Hämatolog. Krankheiten	Tumor-Erkrankungen	Gynäkolog. Krankheiten	Kreislauf, Durchblutung	Gastroenterolog. Krankheiten	Stoffwechsel Krankheiten	andere Herzleiden	Herzinsuff.
	2												

3.1.5. Medikamentöse Therapie

65 Patienten erhielten Digitalispräparate, 31 ß-Methyldigoxin (Lanitop^{R}, Einzelwerte der Tagesdosen Anhang Tab. 40) und 34 ß-Acetyldigoxin (Novodigal^{R}, Einzelwerte der Tagesdosen Anhang Tab. 41). Die mittleren Tagesdosen betrugen für ß-Methyldigoxin 0,203 $\pm$ 0,048 mg/die, für ß-Acetyldigoxin 0,330 $\pm$ 0,128 mg/die. Die mittlere Tagesdosis der mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten im toxischen Serumdigoxinkonzentrationsbereich (>2,5 ng/ml) lag mit 0,24 mg/die höher als bei den übrigen ß-Methyldigoxin-Patienten (Tab. 11). Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht (Anhang Tab. 42).

Die Patienten erhielten außer Herzglykosiden durchschnittlich 2,4 verschiedene Medikamente, insgesamt, unter Einbeziehung der Kontrollgruppen- und der Digitalisverordnungen, 3,3 Medikamente/Tag (Übersicht: Tab. 12, Einzelangaben Anhang Tab. 43 - 51). Mit 18 % wurden Diuretika und Antihypertensiva am häufigsten zusätzlich verordnet. Saluretika oder Antihypertensiva vom Saluretikatyp stellten mit 3 von 34 Verordnungen nur einen kleinen Teil. Jeweils jeder neunte Patient erhielt Psychopharmaka, Koronartherapeutika und Analgetika/Antipyretika.

Tabelle 11

Digitalis-Tagesdosis in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration im Serum

	0,01-0,49	0,50-1,49	1,50-2,49	>2,5	Σ	ng/ml
			ß-Methyldigoxin			
n	3	17	4	5	29	
$\bar{x}$	0,17	0,20	0,19	0,24	0,20	mg/die
s_x	0,06	0,05	0,03	0,06	0,05	
$s_{\bar{x}}$	0,033	0,011	0,013	0,024	0,009	
			ß-Acetyldigoxin			
n	3	16	6	7	32	
$\bar{x}$	0,40	0,31	0,38	0,31	0,03	mg/die
s_x	0,20	0,12	0,13	0,12	0,13	
$s_{\bar{x}}$	0,115	0,030	0,054	0,046	0,023	

Tabelle 12

Verordnete Medikamente in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration im Serum

Digoxinkonzentrationsbereich im Serum (ng/ml)	Antibiotika	Analg.,Antipyr., Antirheumatika, Antiphlogistika	Hormone	Mucolyt.,Antituss.	Ulcustherapeutika	Korronartherapeut.	Antiarrhythmika	Psychopharmaka, Hypnotika	Vasoakt.Substanzen	Mineral.,Vitamine	Diuretika Antihypertensiva (Aluretika)	Antikoagulantien	Antidiabetica	Cytostatika	Infusionen	Lipidsenker	Uricosurica	Patientenzahl
	2	3	3	3	2		3	3	4						1			16
								ß-Acetyldigoxin										
0,01-0,49		1				2					3							3
0,50-1,49	1	1			2	6	2	8	2	1	10(1)	3	1	1			1	17
1,50-2,49		1				1		2		1	4	1	1					7
≥2,5	1	2		2	4	2	3		2	3	4(2)	1	1		1			7
Σ	2	5		2	6	11	5	10	4	5	21(3)	5	3	1	1		1	34
								ß-Methyldigoxin										
0,01-0,49	2	3			1	2		1		2		1		1	1			4
0,50-1,49	6	9		4	6	5	1	4	3	2	7	2	1	2				18
1,50-2,49	2									1	2					1		4
≥2,5				1		2	2	2	1	1	4	1						5
Σ	10	12		5	7	9	3	7	4	6	13	4	1	3	1	1		31

3.2. Farbsehstörung

3.2.1. Prinzip des Farnsworth`s Munsell 100 hue-Test

84 Farbsteine mit dem gleichen Grauwert, die abgestuft nach Wellenlänge den gesamten Bereich sichtbaren Lichtes umfassen, wurden eingesetzt. Aufgabe des Patienten war es, die Steine entsprechend ihrer farblichen Abstufung zu sortieren. Kann der Patient in einem oder mehreren Bereichen Farbabstufungen nicht unterscheiden, macht er Zuordnungsfehler. Die Auswertung der Zuordnungsfehler gestattet eine Charakterisierung der Farbsehstörungen nach Schweregrad und betroffenen Wellenlängen.

3.2.2. Vorbedingungen

Die ausgewählten Patienten (s. 3.1.1.) erklärten sich nach Aufklärung bereit und in der Lage, sich für etwa 30 Minuten auf den Test zu konzentrieren. Der Test wurde unter Tageslichtbedingungen durchgeführt. Die Tageslichtbedingungen wurden durch den Macbeth Daylighting Metamerism Test Kit 2 geprüft.

3.2.3. Durchführung

Der Farnsworth`s 100 hue Test wurde am Tag der Blutentnahme zur Serumdigoxinkonzentrationsbestimmung als bed side-Test durchgeführt. Die Durchführung des Tests

wurde den Patienten eingehend erklärt. Insgesamt wurde jeder Patient zweimal getestet. Traten Ermüdungserscheinungen oder Unlustgefühle bei den Patienten auf, wurde der Test abgebrochen und nicht gewertet; die Ergebnisse wurden den Patienten während des Tests nicht mitgeteilt.

3.2.4. Auswertung des Einzeltests und Interpretation

Die einzelnen Steine des Tests sind entsprechend ihrer Wellenlänge auf der Rückseite von 1 - 84 nummeriert. Ein optimales Ergebnis des Tests liegt dann vor, wenn die Nummern von 1 - 84 in kontinuierlicher Reihenfolge gelegt sind. Das bedeutet, daß für jeden Stein die Fehlerziffer als Summe der Beträge der beiden Platzzifferdifferenzen der benachbarten Steine den Zahlwert 2 hat (Beispiel für Stein 61, bei der Ziffernfolge 60, 61, 62: / (61-60) / + / (61-62) / = 1+1 = 2). Immer dann, wenn ein Stein nicht zwischen seinen beiden regulären Nachbarn liegt, ist die Fehlerziffer größer als 2. Der Betrag um den die Fehlerziffer größer ist als 2, ist der "error score" als Fehler bei einer Wellenlänge. Die Summe der "error scores" aller Steine ist der "total error score" als Maß für den Schweregrad der Farbsehstörung.

Zur Veranschaulichung der betroffenen Wellenlänge können die Wellenlängen des sichtbaren Lichts in einen Kreis gezeichnet werden, wobei die Komplementärfarben sich um 180° gegenüberstehen (Abb. 1). Der Kreis wird durch Purpur geschlossen. Trägt man die Fehlerziffern als Länge eines Radius in Richtung der zugehörigen Wellenlänge auf, so läßt sich aus den Endpunkten der Radien - bei einem optimalen Ergebnis - ein Kreis mit dem Radius r = 2 Einheiten konstruieren. Jede Fehlerziffer größer als 2 führt zu Ausziehungen entsprechend der Schwere des Fehlers in Richtung der jeweiligen Wellenlänge. Die Richtung der größten Ausziehung charakterisiert den am stärksten betroffenen Wellenlängenbereich. Die radiale Darstellung der Einzelergebnisse erfolgt mit Hilfe eines Plotterprogramms (Autor: Kerckhoff-Institut, Bad Nauheim, Programm: FORTRAN, Gerät: Typ 5000, FA: Gould, angeschlossen an Digital Equipment Computer PDP 11/40)

3.2.5. Bildung von "mittleren Plots"

Zur Erkennung einer Beeinflussung des Farbunterscheidungsvermögens im Bereich einer speziellen Wellenlänge wurden die durchschnittlichen Fehlerziffern der Patienten der jeweiligen Digoxinkonzentrationsbereiche gebildet (Einzelwerte: Anhang Tab. 56 - 61).

Abb. 1

Auswertungsbogen des FM 100 hue-Tests

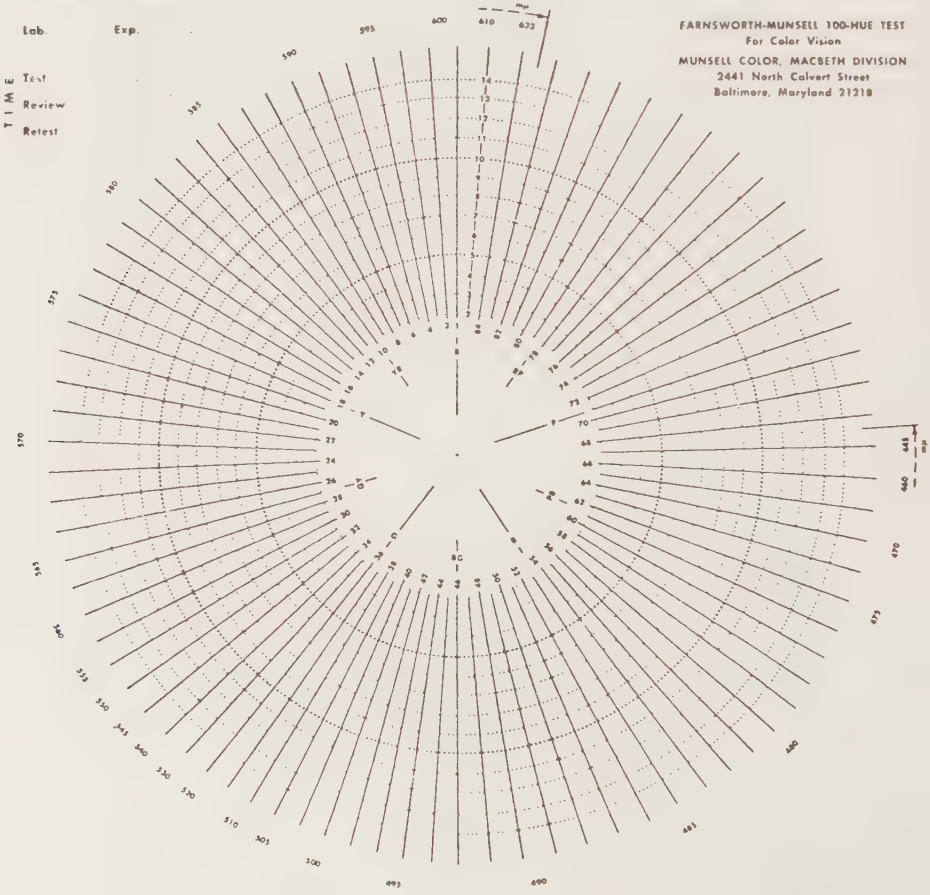
Name ..... Age ..... Date / /

85	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	
64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	

Lab. Exp.

TIME
Test
Review
Retest

FARNSWORTH-MUNSELL 100-HUE TEST
For Color Vision
MUNSELL COLOR, MACBETH DIVISION
2441 North Calvert Street
Baltimore, Maryland 21218



3.3. Bestimmung der Serumdigoxinkonzentration

3.3.1. Abnahme der Proben

Am Tage des Tests wurde den Patienten, vor Applikation der Tagesdosis, eine Blutprobe entnommen und diese heparinisiert.

3.3.2. Verarbeitung der Proben

Die Blutproben wurden unmittelbar nach Entnahme zentrifugiert (15 min, 3000 upm, 4°C), Plasma entnommen und bis zur Bestimmung bei 4°C in Reaktionsgefäßen (Fa. Eppendorf) verschlossen aufbewahrt. Die Bestimmung des Digoxingehaltes der Proben erfolgte jeweils am Tag ihrer Gewinnung.

3.3.3. Digoxin-RIA

Es wurde der RIANEN DIGOXIN-^{125}J RADIOIMMUNOASSAY KIT (NEA,083) zur Bestimmung der Serumspiegel angewandt. Der Test arbeitet nach einem Konkurrenz-Prinzip zwischen radioaktivem und nicht aktivem Antigen um Antikörperbindungsstellen, die in einer gebrauchsfertigen Lösung als präinkubierter Doppelantikörperkomplex angeboten werden. Die notwendigen Reagenzien sind im KIT enthalten. Der Test wurde gleichzeitig in der

Abteilung Klinische Pharmakologie des Klinikums der J.W. Goethe-Universität, Frankfurt a.M., zur routinemäßigen Bestimmung eingesetzt, nachdem Vorversuche im Vergleich zu anderen kommerziell hergestellten KITS eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gezeigt hatten. Es wurden Chargen der neuesten Produktion verwendet. Es wurden Eichseren der Fa. NEN benutzt, die zum RIANEN DIGOXIN ^{125}J RADIO-IMMUNOASSAY KIT mitgeliefert werden.

Abk.	Gehalt (ng/ml)	Chargenbezeichnung
0	0	Pk 704
A	0,5	Pk 713
B	1,0	Pk 712
C	2,0	Pk 711
D	4,0	Pk 710
E	8,0	Pk 709

Als Kontrollseren wurden 2 Seren von 2 Herstellern eingesetzt:

Bezeichnung	Hersteller	Charge	Gehalt
NEN Kontrolls.	NEN	Lot Pk 714	$3,0 \pm 0,3$ng/ml
Lederle II	Boehringer Ingelheim	2946-449	$2,7 \pm 0,3$ng/ml

Die Durchführung des RIANEN DIGOXIN ^{125}J RADIO-IMMUNOASSAY erfolgte streng nach der beiliegenden Arbeitsanleitung.

.3.4. Auswertung

Die Berechnung der Digoxinkonzentration erfolgte mit Hilfe einer durch ein Iterationsverfahren optimierten 1/cpm-Transformation und nachfolgender linearer Regression.

Die Nachweisgrenze, ermittelt als $\bar{x} + S_x$ des berechneten 0-Wertes, lag bei 0,19 ng/ml. Berechnet man die untere Nachweisgrenze aus der Streuung und dem Mittelwert der cpm der 0-Seren aus den Eichgeraden in Serie (Anhang Tab. 52) und bestimmt so die Nachweisgrenze, ergibt sich 0,17 ng/ml.

.3.5. Präzision und Richtigkeit

.3.5.1. Präzision

Der Vergleich der in Serie bestimmten Eichkurven zeigt (Anhang Tab. 52), daß die Mittelwerte, der aus den Eichkurven rückerrechneten Standardseren, im Bereich der Streuung ihrer Sollwerte liegen. Die Bestimmung der Kontrollseren in Serie zeigt eine vergleichbare prozentuale Streuung (Anhang Tab. 54). Der Variationskoeffizient der Doppelbestimmung in Serie lag im Mittel bei 6,59 $\pm$ 4,45% (Tab. 13).

Anhang Tabelle 53 ergibt einen Überblick über die Präzision von Tag zu Tag. Die Eichkurven zeigen dabei ein ähnliches Verhalten wie bei serienweiser Bestimmung. Auch die prozentuale Streuung der Kontrollseren geht kaum über die bei serienweiser Bestimmung hinaus. Der Variationskoeffizient bei "von Tag zu Tag"-Bestimmung betrug 8,8 $\pm$ 7,3% (Tab. 14).

3.5.2. Richtigkeit

Die Überprüfung der Methode mit Kontrollseren ergab die in den Anhang-Tabellen 54 und 55 angegebenen Werte. Die von dem Hersteller mitgelieferten Kontrollseren (NEN) wurden in ihrem Ist-Wert genau getroffen und wiesen die geringste Streuung auf. Die zwei anderen Kontrollseren wurden im Bereich der Streuung genau bestimmt. Sie zeigten jedoch eine größere Einzelwertstreuung.

Definiert zugesetztes Digoxin zu einem Leerserumpool wurde mit 102,3% wiedergefunden.

Tabelle 13

Variationskoeffizienten in Serie

vc	S_x	$S_{\bar{x}}$	n
6,59 %	4,45	1,114	16

Tabelle 14

Variationskoeffizienten von Tag zu Tag

vc	S_x	$S_{\bar{x}}$	n
8,77 %	7,30	0,489	223

3.4. STATISTIK und BERECHNUNGEN

Über die bisher ausgeführten Berechnungsmethoden hinaus (Kap. 3.2.3., 3.2.4., 3.3.4.) wurden statistische Standardmethoden eingesetzt.

3.5. GERÄTE

3.5.1. Farnsworth-Munsell 100 hue-Test (For Color Vision) Munsell Color, Macbeth Division, Baltimore, Maryland

3.5.2. Szintillationsspektrometer Autogamma 5130 (Packard Instruments, Darmstadt)

3.5.3. Tischrechner mit Plotter (Hewlett Packard HP 9451 A)

3.5.4. Tachenrechner (Texas Instruments TI 59)

4. ERGEBNISSE

4.1. SUBJEKTIVE ANGABEN

Entoptische Erscheinungen

Keiner der untersuchten Patienten klagte spontan über entoptische Erscheinungen. Erst auf gezieltes Befragen äußerten 2 von 65 Patienten unter Digitalistherapie "Unsicherheit" beim Erkennen von Farben. Entoptische Erscheinungen wurden nicht berichtet.

Sehschärfe

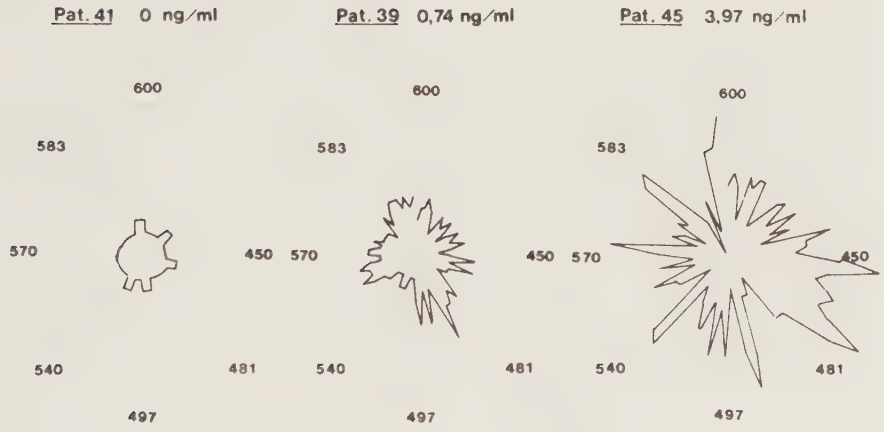
Keiner der Patienten dieser Untersuchungsreihe klagte über akute Beeinträchtigung des Sehvermögens. Die Sehschärfe wurde nicht direkt kontrolliert.

4.2. FARBUNTERSCHEIDUNGSVERMÖGEN nach WELLENLÄNGENBEREICH in ABHÄNGIGKEIT von der SERUMDIGOXIN-KONZENTRATION

An Hand von drei ausgewählten, repräsentativen polaren Plots (Abb. 2) wird zunächst die Auswertung demonstriert. Der Patient ohne Digitalis zeigt ein beinah optimales Ergebnis d.h. fast einen Kreis mit nur wenigen Ausziehungen in verschiedenen Richtungen. Als Gesamtfehlerziffer (total error score) wird ein Wert von 20 ermittelt. Patient 39 mit einer therapeutischen Digoxinserumkonzentration zeigt dagegen deutlich mehr Ausziehungen in fast allen Richtungen, entsprechend den zirkulär angeordneten Wellenlängen mit einer leichten Bevorzugung des grün-blauen Bereichs (total error score:132). Patient 45 mit einer toxischen Serumdigoxinkonzentration wies dagegen generalisierte, massive Farbsehstörungen auf. Der total error score betrug entsprechend 364.

Abb. 2

Radiale Darstellung der Ergebnisse dreier beispielhafter Patienten aus der Kontrollgruppe, dem therapeutischen und dem toxischen Serumdigoxinkonzentrationsbereich



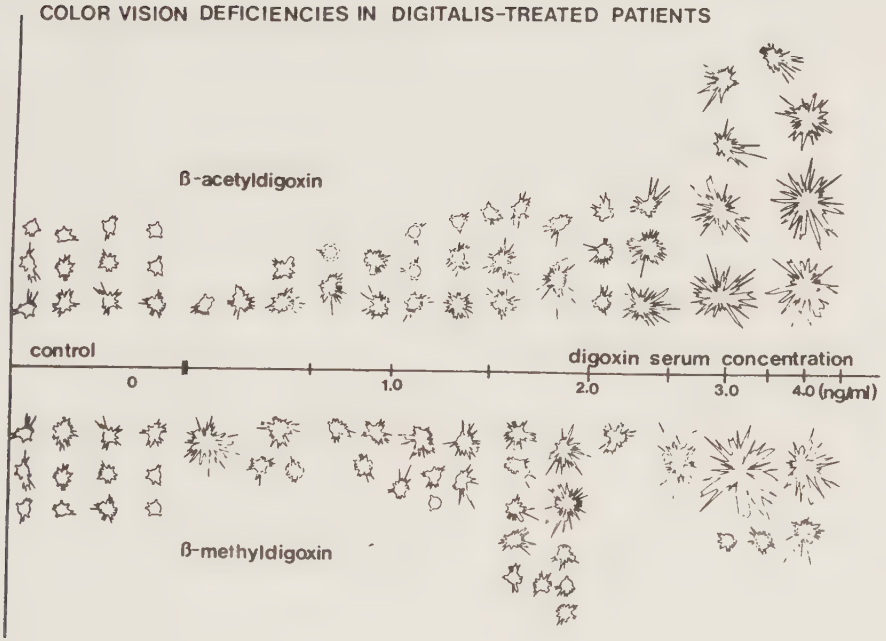
total error score:	20	132	364

Zwischen beiden Durchgängen konnte kein signifikanter Unterschied (t-Test für gepaarte Stichproben) gefunden werden.

Die Gegenüberstellung der Plots der mit ß-Acetyldigoxin und ß-Methyldigoxin behandelten Patienten läßt keine offensichtlichen Unterschiede zwischen beiden Glykosiden erkennen. (Abb. 3) Dabei zeigt sich für beide Digoxinderivate im Vergleich zur Kontrollgruppe eine plasmakonzentrationsabhängige Zunahme von Farbsehstörungen, die besonders im Bereich toxischer Konzentration durch generalisierte Ausziehungen auftritt. Im Bereich mittlerer Digoxinkonzentrationen scheinen die Plots einzelner Patienten spezifische Störungen aufzuzweisen. Die interindividuelle Varianz läßt jedoch in keinem Bereich eine eindeutige Tendenz zu spezifischen Farbsehstörungen erkennen.

Abb. 3

Darstellung von Farbsehstörungen bei digitalisierten Patienten



4.3. Spezifität der Farbsehstörungen

Da die polaren Plots in Einzelfällen zwar eine spezifische Störung andeuten, jedoch prima vista keine einheitliche Tendenz zu erkennen ist, wurde versucht, eine allgemeine Präponderanz der Störungen in einem bestimmten Wellenlängenbereich - durch Bildung mittlerer Fehlerziffern (in Abhängigkeit von Digoxinderivat und Serumkonzentrationsbereich) zu den jeweiligen Wellenlängen - zu ermitteln.

Für beide Präparate fällt eine Zunahme der mittleren Fehlerziffer mit steigendem Digixinkonzentrationsbereich im Serum auf (Abb. 4, 5), vorwiegend im Bereich der Klötzchen 40 - 65 entsprechend den Wellenlängenbereichen 525 - 440 nm. Das entspricht einer Grün- bis Grün-Blau-Störung.

Abb. 4

Farbunterscheidungsvermögen in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration im Serum

ß-Acetyldigoxin

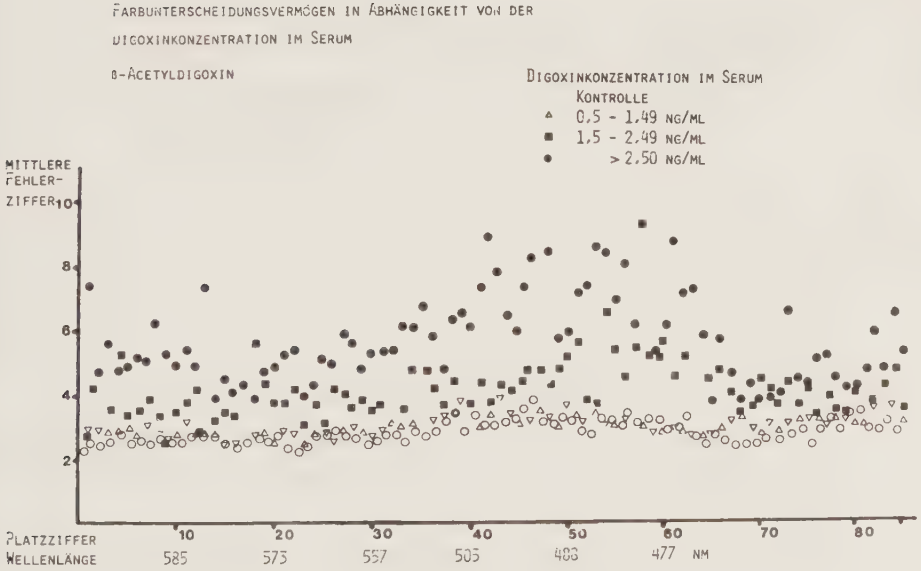
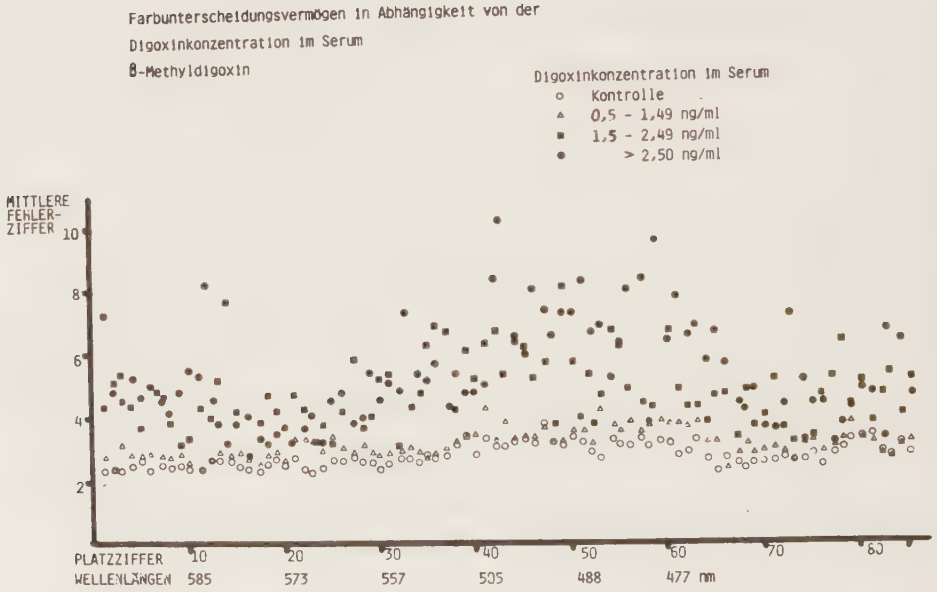


Abb. 5

Farbunterscheidungsvermögen in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration im Serum

ß-Methyldigoxin



4.4. Schweregrad der Störungen des Farbunterscheidungsvermögens

Abhängigkeit von der Serumdigoxinkonzentration

Der total error score als Maß für den Schweregrad der Farbsehstörungen wurde in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration im Serum untersucht.
Die Patienten ohne Herzglykosidtherapie zeigten in den polaren Plots einige Ausziehungen (Abb. 3). Dementsprechend liegen die total error score-Werte der Kontrollgruppe höher als das optimale Ergebnis. Der mittlere total error score der Kontrollgruppe betrug 60,2 $\pm$ 37,8 (Tab. 15).

Bei gemeinsamer Darstellung der total error score-Werte beider Digixinderivate (Abb. 6) gegenüber der entsprechenden Digoxinserumkonzentration ist eine Erhöhung der total error score-Werte parallel zur Digoxinkonzentration in vielen Fällen feststellbar. Jedoch sind auch bei höheren Digoxinkonzentrationen einzelne Patienten mit weitgehend ungestörten Farbunterscheidungsvermögen nachweisbar.

Abb. 6

Gemeinsame Darstellung der total error score-Werte beider Digoxinderivate in Abhängigkeit von der Serumdigoxinkonzentration

Tabelle 15

Ausmaß der Farbsehstörungen (total error score) im FM 100 hue-Test in Abhängigkeit vom Digoxinkonzentrationsbereich im Serum

Kontrollgruppe 0	Digoxinkonzentrationsbereich i.S. 0,2 - 1,49	1,5 - 2,49	▷ 2,5 (ng/ml)	
	ß-Methyldigoxin			
60,2	100,4	226,5	280,0	$\bar{x}$
37,8	53,9	90,2	283,2	S
10,5	11,5	45,1	126,6	$S_{\bar{x}}$
13	22	4	5	N
	ß-Acetyldigoxin			
	89,9	189,7	308,0	$\bar{x}$
	42,8	116,5	175,9	S
	9,6	44,0	66,5	$S_{\bar{x}}$
	20	7	7	N
	ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin			
	95,4	203,1	296,3	$\bar{x}$
	48,6	104,5	215,1	S
	7,5	31,5	62,1	$S_{\bar{x}}$
	42	11	12	N

Lineare Regression der total error score-Werte über der Digoxinkonzentration im Serum ergab für ß-Acetyldigoxin bzw. ß-Methyldigoxin Korrelationskoeffizienten von r = 0,7238 (n = 34) bzw. r = 0,4998 (n = 31), die vereinigten total error score-Werte beider Derivate ergaben einen Korrelationskoeffizienten von r = 0,6016 (Anhang Tab.62). Eine entsprechende halblogarithmische Regression führt nicht zu besseren Korrelationskoeffizienten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Regressionsgeraden beider Derivate (z-Transformation) fand nicht statt.

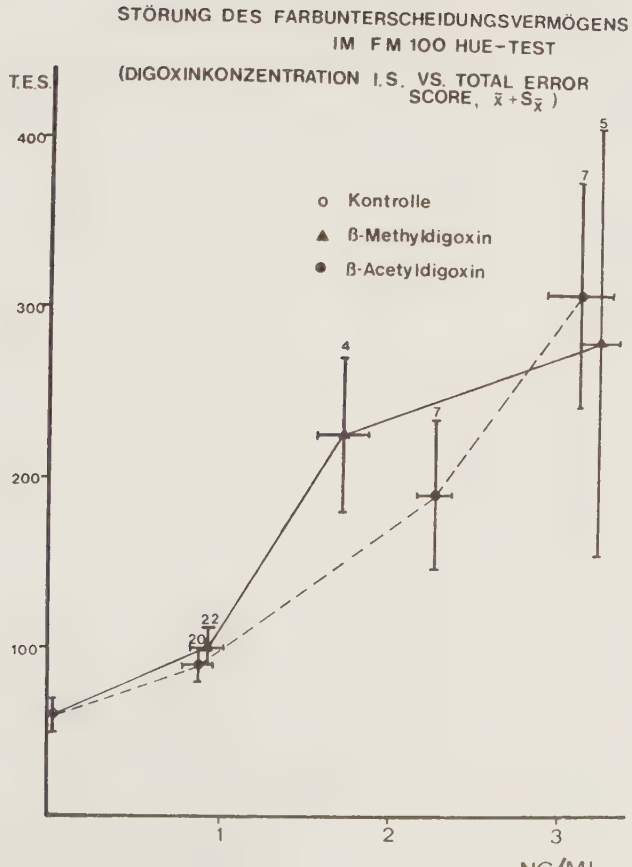
4.5. Präparatspezifische Farbsehstörungen

Faßt man die total error score-Werte gruppenweise - entsprechend dem Digoxinkonzentrationsbereich im Serum - zusammen, zeigt sich auch hierbei eine Abhängigkeit der Mittelwerte des total error score von demDigoxinkonzentrationsbereich. Im therapeutischen und subtherapeutischen Digoxinkonzentrationsbereich (0,2 - 1,49ng/ml) zeigt sich schon eine deutliche Erhöhung des total error score für ß-Methyldigoxin mit 100,4 $\pm$ 11,5 und ß-Acetyldigoxin mit 89,9 $\pm$ 10,5. Diese Erhöhung ist für ß-Methyldigozin und die vereinigten ß-Methyldigoxin- + ß-Acethyldigoxin-Werte signifikant (Tab. 15; Signifikanz: Tab. 64, 65). Im subtoxischen bzw. toxischen Konzentrationsbereich betrug der mittlere total error score-Wert für ß-Methyldigoxin 226,5 $\pm$ 45,1 bzw. 280,0 $\pm$ 126,6; für ß-Acetyldigoxin 189,7 $\pm$ 44,0 bzw. 308,0 $\pm$ 66,5. Die Erhöhung gegenüber den total error score-Werten im therapeutischen Bereich ist für beide Derivate signifikant (Tab. 64, 65).

Die mittleren total error score-Werte von ß-Methyldigoxin im therapeutischen und subtoxischen Konzentrationsbereich liegen höher als die entsprechenden ß-Acetyldigoxin-Werte (Tab. 15), obwohl die mittlere Plasmadigoxinkonzentration im subtoxischen Bereich bei mit ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten mit 2,24 $\pm$ 0,24 ng/ml höher liegt als die entsprechende Konzentration bei mit ß-Metyldigoxin behandelten Patienten (Abb. 7). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Derivaten läßt sich jedoch anhand der total error score-Werte allein nicht berechnen.

Abb. 7

Störung des Farbunterscheidungsvermögens im FM 100 hue-Test



4.6. Abhängigkeit der Farbsehstörungen vom Geschlecht der Patienten

Abb. 8 zeigt die total error score-Werte beider Digoxinderivate in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration im Serum. Auch hier fallen wieder (s.Abb. 6) einige Patienten mit weitgehend normalen total error score-Werten bei toxischen Konzentrationen auf, ohne daß dabei ein Unterschied zwischen den Derivaten erkennbar ist. Bei nach Geschlecht getrennter Darstellung der Werte scheinen die weiblichen Patienten (Abb. 9) eher mit Störungen des Farbunterscheidungsvermögens zu reagieren als die männlichen Patienten (Abb. 10). Werden die total error score-Werte nach Geschlecht, Derivat und Konzentrationsbereich getrennt dargestellt (Tab. 16), findet man zwar im therapeutischen und subtoxischen Bereich höhere mittlere total error score-Werte für weibliche Patienten bei ß-Acetyldigoxin und im subtoxischen Bereich für ß-Methyldigoxin, jedoch ist die Zahl der untersuchten Patienten für eine Analyse nach drei Merkmalen (Derivat, Konzentrationsbereich und total error score) zu klein. Bei Vergleich der vereinigten total error score-Werte beider Derivate zeigt sich im therapeutischen Konzentrationsbereich kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen

Abb. 8

Farbsehstörung (total error score) in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration im Serum (ng/ml)

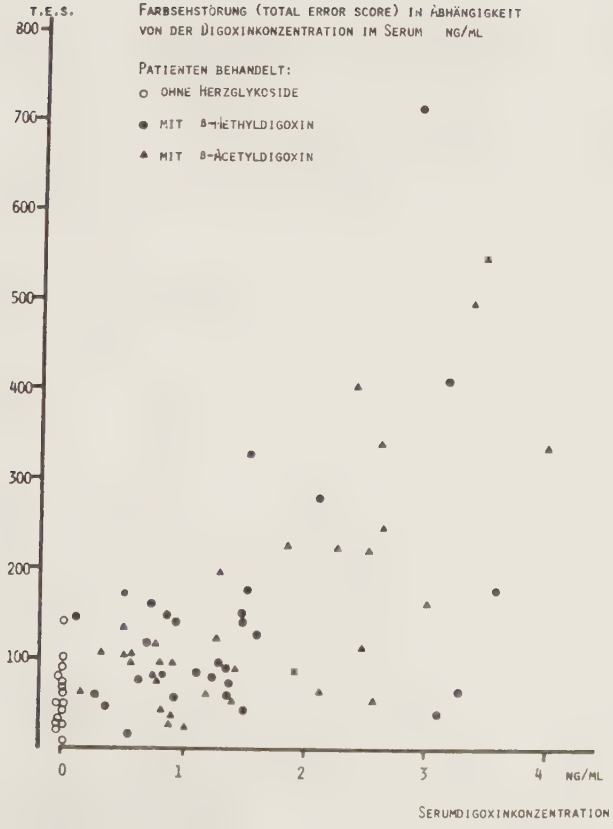


Abb. 9

Farbsehstörung (total error score) in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration im Serum (ng/ml)

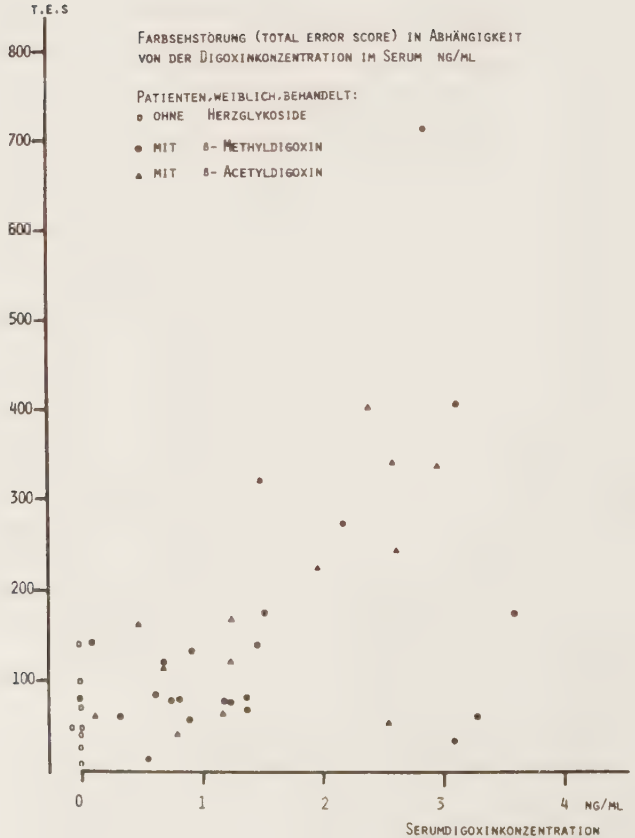


Abb. 10

Farbsehstörung (total error score) in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration im Serum (ng/ml)

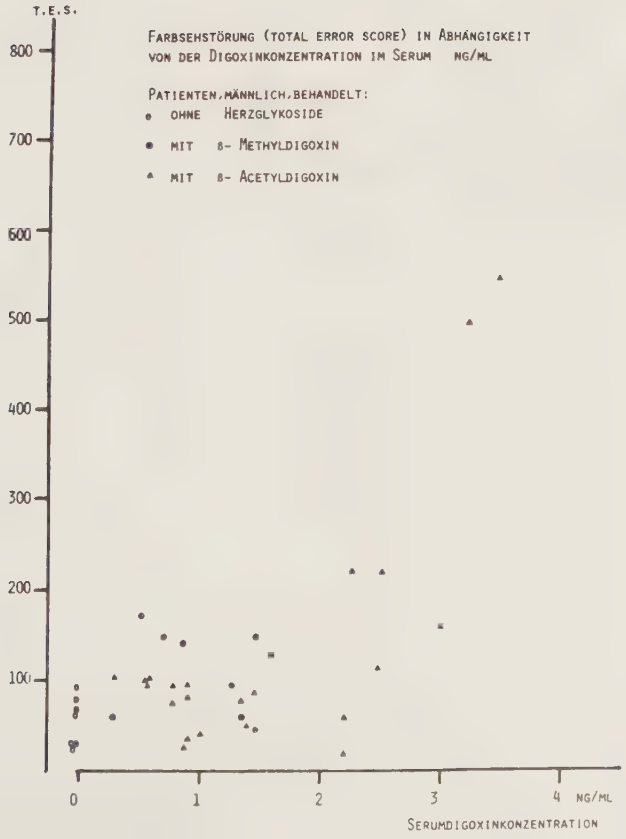


Tabelle 16

Mittlere total error score-Werte, getrennt nach Geschlecht, Konzentrationsbereich und Derivat (ng/ml)

	Kontrolle		0,01-0,49		0,50-1,49		1,50-2,49		≥2,50		Σ	
	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W
ß-Methyldigoxin												
n	6	7	2	2	6	12	1	3	0	5	9	22
$\bar{x}$	52,6	53,9	166,0	104,0	105,7	86,3	128,0	259,3	-	280,0	121,6	155,6
S_x	28,1	47,4	149,9	56,6	46,9	34,6	-	75,8	-	283,2	69,8	157,5
$S_{\bar{x}}$	11,5	17,9	106,0	40,0	19,2	9,9	-	43,7	-	126,6	23,3	33,6
ß-Acetyldigoxin												
n			1	2	12	5	5	2	3	4	21	13
$\bar{x}$			106,0	99,0	72,8	124,0	140,4	313,0	400,7	238,5	137,3	184,5
S_x			-	49,5	29,9	56,6	75,9	125,9	208,1	134,2	137,6	116,5
$S_{\bar{x}}$			-	35,0	8,6	25,3	33,9	89,0	120,1	67,1	30,0	32,3
ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin												
n			3	4	18	17	6	5	3	9	30	35
$\bar{x}$			146,0	101,5	83,8	97,4	138,3	280,8	400,7	261,6	132,6	166,3
S_x			111,5	43,5	38,4	44,0	68,1	87,7	208,1	217,6	120,2	142,5
$S_{\bar{x}}$			64,4	21,8	9,1	10,7	27,8	39,2	120,1	72,5	21,9	24,1

und weiblichen Patienten, im subtoxischen jedoch findet sich eine signifikant ($p < 0,01$) stärkere Farbsehstörung bei weiblichen Patienten. Die mittleren Digoxinkonzentrationen im Serum unterschieden sich weder im therapeutischen noch im subtoxischen Konzentrationsbereich signifikant voneinander (Tab. 17).

Tabelle 17

Mittlere Digoxinkonzentrationen, getrennt nach Geschlecht, Konzentrationsbereich und Derivat (ng/ml)

	0,01 - 0,49		0,50 - 1,49		1,50 - 2,49		> 2,5		Σ	
	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W
ß-Methyldigoxin										
n	2	2	6	12	1	3	0	5	9	22
$\bar{x}$	0,39	0,23	1,19	0,99	1,61	1,73	-	3,20	1,06	1,52
s_x	0,16	0,17	0,33	0,33	-	0,40	-	0,25	0,48	1,04
$s_{\bar{x}}$	0,11	0,12	0,13	0,09	-	0,23	-	0,11	0,16	0,22
ß-Acetyldigoxin										
n	1	2	12	5	5	2	3	4	21	13
$\bar{x}$	0,30	0,33	0,92	1,04	2,26	2,19	3,26	2,94	1,55	1,69
s_x	-	0,23	0,33	0,25	0,25	0,31	0,23	0,69	0,98	1,10
$s_{\bar{x}}$	-	0,17	0,09	0,11	0,11	0,22	0,13	0,35	0,21	0,30
ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin										
n	3	4	18	17	6	5	3	9	30	35
$\bar{x}$	0,36	0,28	1,01	1,00	2,15	1,91	3,26	3,08	1,40	1,59
s_x	0,12	0,18	0,34	0,30	0,34	0,41	0,23	0,48	0,88	1,05
$s_{\bar{x}}$	0,07	0,09	0,08	0,07	0,14	0,18	0,13	0,16	0,16	0,18

4.7. Abhängigkeit von anderen Faktoren

Eine statistische Analyse des Total error scores entsprechend den einzelnen Diagnosepruppen war wegen der geringen Fallzahl bei 12 Diagnosegruppen nicht möglich.

Andere Medikamente, die Farbsehstörungen hervorrufen können (31, 32, 24) und bei den untersuchten Patienten verwendet wurden, zählten zu den Antiphlogistika/Antirheumatika und Analgetika. Jedoch fanden sich bei nur 2 von 11 Patienten Total error scores über den Vertrauensbereich ($\bar{x} + 2\ S_{xo}$) der Kontrollgruppe. Ein falsch positiver Effekt durch Antirheumatika konnte nicht beobachtet werden. Andere Medikamente (32, 24), die Farbsehstörungen hervorrufen können, wurden nur sporadisch oder gar nicht eingesetzt.

Eine Korrelation des Total error scores mit der Kalium- und Kreatininkonzentration im Serum konnte ebensowenig gefunden werden wie ein Zusammenhang mit der Kreatininclearance. Einzelne Patienten mit pathologisch erhöhten Transaminasen zeigten ebenfalls keine erhöhten Total error score-Werte.

4.8. Häufigkeit von Farbsehstörungen

Als farbempfindungsgestört wurden die Patienten gewertet, deren Total error score höher als der Vertrauensbereich der Kontrollgruppe lag. Die Obergrenze des Vertrauensbereiches der Kontrollgruppe errechnet sich aus der Summe aus mittlerem Total error score und der doppelten Standardabweichung:

$\bar{x}_o + 2$ S.D. = 60,2 + 2 x 37,8 = 135,8.

Dabei zeigt sich eine zunehmende Häufigkeit der Störungen des Farbunterscheidungsvermögens bei höheren Serumdigoxinkonzentrationsbereichen. Im subtoxischen Konzentrationsbereich wies die Mehrheit der untersuchten Patienten (Tab. 18) Störungen des Farbunterscheidungsvermögens auf. Dabei zeigten sich keine Unterschiede zwischen ß-Methyldigoxin und ß-Acetyldigoxin (Abb. 11). Im subtherapeutischen und therapeutischen Konzentrationsbereich zeigten 7 von 22 mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten höhere Total error score-Werte als die Vertrauensgrenze der Kontrollgruppe, dagegen nur 2 von 20 mit ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (x^2 -Test für kleine Stichproben).

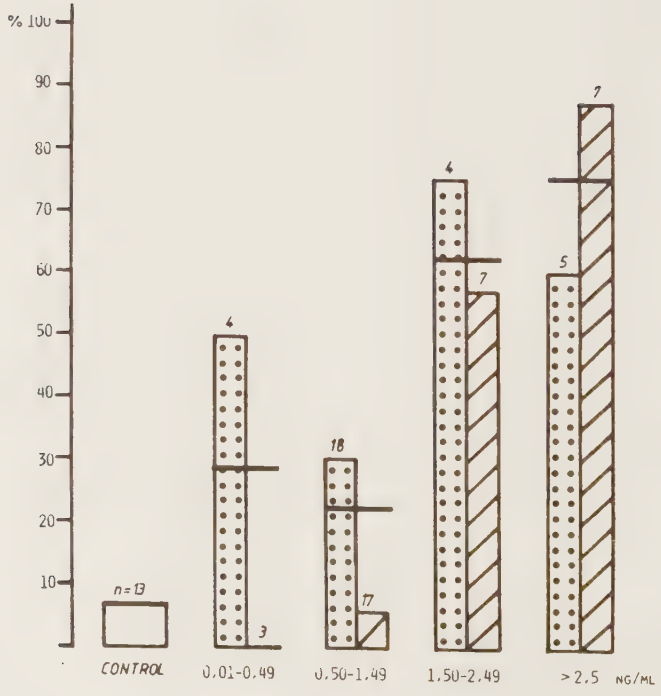
Patienten mit Farbsehstörungen

(total error score oberhalb des Vertrauensbereiches der Kontrollgruppe: $t.e.s. = \overline{t.e.s.}_o + 2S_{t.e.s._o}$)

Kontrollgruppe	0,2 - 1,49	1,5 - 2,49	≥2,5
	ß-Methyldigoxin		
n	13	22	4	5
Anzahl (%)	7,69	31,40	75,00	60,00
	ß-Acetyldigoxin		
n		20	7	7
Anzahl (%)		10,00	57,14	85,71
	ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin		
n		42	11	12
Anzahl (%)		21,40	63,64	75,00

Abb. 11

Häufigkeit von Farbsehstörungen in Abhängigkeit vom Serumdigoxinkonzentrationsbereich



4.9. Verlauf der Farbsehstörungen bei einer akuten Digoxin-intoxikation

Ein 30-jähriger Patient (B.M.) wurde am 14.8.79 um 3.15 Uhr in das Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Frankfurt a.M. aufgenommen. Er gab an, um 2.00 Uhr morgens 2 Tabletten Valium^{R} und 10 Tabletten Lanicor^{R} (0,25mg Digoxin/Tablette) in suizidaler Absicht eingenommen zu haben. Ein orientierendes EKG ließ einen beginnenden AV-Block II. Grades erkennen, so daß der Patient auf die Intensivstation übernommen wurde.

Der Patient wurde mit forcierter Diurese behandelt, weitere therapeutische Maßnahmen waren nicht erforderlich. Im Verlauf der Intoxikation wurden Digoxinkonzentration, Kaliumkonzentration im Serum und EKG wiederholt kontrolliert.

Da der Patient sich kooperativ zeigte, konnte insgesamt siebenmal der Farnsworth´s Munsell 100 hue-Test durchgeführt werden. Der Patient wurde am 17.8.79 auf eigenen Wunsch entlassen.

Abb. 12

Total error-score-Werte in Abhängigkeit von der Serumdigoxinkonzentration im Verlaufe einer akuten Digoxinintoxikation in suizidaler Absicht

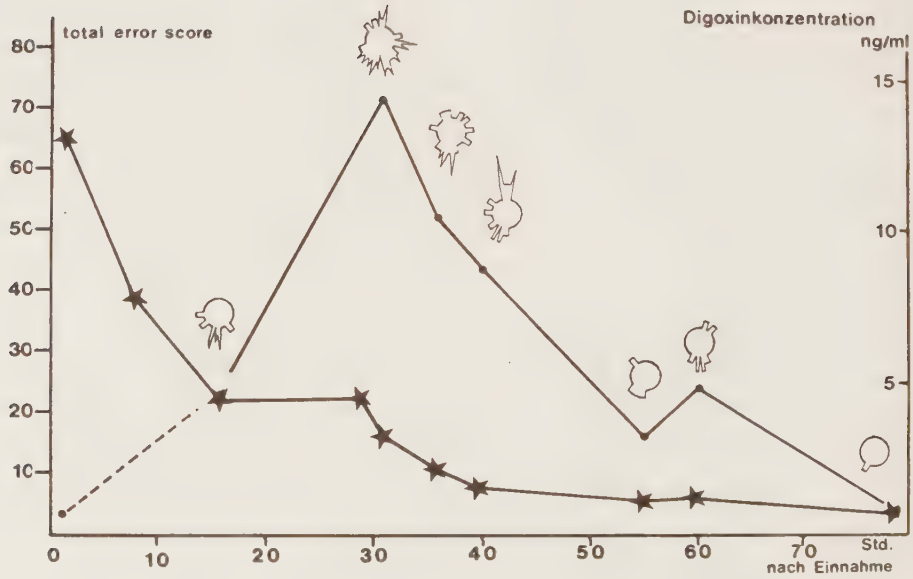


Abb. 12 zeigt den Zeitlauf der Digixinkonzentration, die in typischer Weise abfällt. Die Farbsehstörungen, gemessen am total error score, erreichen ihr Maximum 30 Stunden nach Einnahme und verringern sich dann, bis sie bei Entlassung sich völlig zurückgebildet haben. Die Kaliumkonzentration (Tab. 19) normalisiert sich dagegen innerhalb der ersten 24 Stunden.

Tabelle 19

Total error score in Abhängigkeit von der Digoxinkonzentration im Serum (ng/ml)

Datum	14.8.	14.8.	14.8.	15.8.	15.8.	15.8.	15.8.	16.8.	16.8.	17.8.
Uhrzeit	3.3ô	9.5o	18.oo	7.oo	9.oo	14.oo	18.oo	9.oo	14.oo	9.oo
ng/ml	12,79	7,57	4,27	4,37	3,15	2,13	1,50	1,12	1,19	0,68
t.e.s.			24		72	52	44	16	24	4

Kalium-Konzentration
(mmol/l)

Datum	14.8.	14.8.	14.8.	14.8.	15.8.	15.8.
Uhrzeit	4.oo	1o.oo	16.oo	24.oo	5.oo	8.oo
mmol/l	4,95	4,70	4,60	4,00	4,20	4,30

5. DISKUSSION

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden pharmakodynamische mit pharmakokinetischen Daten (Serumkonzentration) unter den Bedingungen einer Retrospektivstudie in Beziehung gebracht. Da die pharmakokinetischen Daten im Wesentlichen nicht kontrolliert werden konnten, sollte durch entsprechende Prüfung der Daten aus den verschiedenen Plasmaspiegelbereichen auf Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen geschlossen werden.

Es ist bekannt, daß mit zunehmendem Alter die Intoxikationshäufigkeit für Digitalispräparate bei unveränderter Dosis (44) zunimmt. Das mittlere Alter aller untersuchten Patienten betrug 59,5 $\pm$ 12,3 Jahre.
Um eine entsprechend große Zahl digitalisbedürftiger Patienten zu untersuchen, ist es erforderlich, auch ältere Patienten in die Untersuchung einzubeziehen. Andererseits nehmen die eine gezielte Untersuchung der Farbsehstörungen störenden Erkrankungen und Folgeschäden im Alter zu, so daß das Durchschnittsalter mit ca. 60 Jahren einen Kompromiß darstellt. Die mittleren Alter der beiden geprüften Derivate, sowie der einzelnen Plasmakonzentrationsgruppen unterschieden sich nicht voneinander, bis auf die Gruppe (n = 4) der mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten mit subtoxischen Konzentra-

tionen, die mit durchschnittlich 71,2 Jahren deutlich älter waren. Hier handelte es sich um Patienten, die mit 59,7 $\pm$ 8,1 kg auch deutlich leichter als der Gesamtdurchschnitt der untersuchten Patienten mit 69,6 $\pm$ 17,6 kg sind. Außerdem hatten diese Patienten mit 42 $\pm$ 8,2 ml/min auch eine unterdurchschnittliche Kreatininclearance (Gesamtdurchschnitt: 74,4 $\pm$ 31,2 ml/min). Durch den so wahrscheinlich reduzierten Verteilungsraum bei eingeschränkter Elimination erklärt sich, bei nicht signifikant verschiedener ß-Methyldigoxindosierung gegenüber den anderen Patienten, eine erhöhte Digoxinkonzentration im Serum. Hierdurch fielen diese Patienten in die Gruppe mit subtoxischem Konzentrationsbereich. Parallel dazu zeigten diese Patienten dann auch verstärkt Farbsehstörungen (total error score 226,5 $\pm$ 90,2).

Bei Vergleich des mittleren Körpergewichts zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Das Durchschnittsgewicht der Patienten beider Derivat-Gruppen lag im subtoxischen und toxischen Konzentrationsbereich unterhalb des mittleren Körpergewichts aller Gruppen. Hierin liegen sicher begünstigende Faktoren für die erhöhten Digoxinserumkonzentrationen. Ein direkter Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Farbsehstörungen war nicht zu erkennen.

Die Intoxikationen begünstigenden Faktoren (44), wie Alter und niedriges Körpergewicht, lassen sich auch in den vorliegenden Daten erkennen. Die Körpergröße zeigt dagegen keine Beziehung zur Höhe der Digoxinkonzentrationen im Serum.

Es gibt Erkrankungen, die mit Farbsehstörungen oder mit der Pharmakokinetik von Digoxin interferieren können. Es wurde bei der Patientenauswahl versucht, den Anteil der Patienten möglichst gering zu halten und sie dabei gleichmäßig über die Digoxinkonzentrationsbereiche im Serum zu verteilen. Pathologische Zustände, die das Farbsehvermögen beeinträchtigen können, sind zunächst hereditäre Störungen. 8% der männlichen Bevölkerung haben genetisch bedingte Farbsehstörungen (13). Eventuell könnten einige Farbsehstörungen in der Kontrollgruppe, im therapeutischen wie auch im toxischen Bereich, hierauf zurückzuführen sein. Augenerkrankungen, die direkt Sehstörungen verursachen könnten, waren von vornherein ausgeschlossen. Erkrankungen, die sekundär zu Veränderungen des Auges, auch speziell des Augenhintergrundes, führen, wie chronisches Nierenversagen (58), waren ausgeschlossen. Die wenigen Hypertonie-Fälle und Diabetes mellitus (3)

waren gleich über die Digoxinkonzentrationsgruppen verteilt. Keiner der Erkrankungsfälle fiel durch besonders hohe Farbsehstörungen auf. Auch eine Verstärkung bestehender Farbsehstörungen bei bestimmten Erkrankungen (32), wie sie im Zusammenhang mit Diabetes mellitus bekannt ist (34), ließ sich aus den vorliegenden Daten nicht erkennen. Erkrankungen, die mit der Digoxinkinetik interferieren, wie Niereninsuffizienz (48), Hyper- und Hypothyreose (48) waren zu selten, um einen Einfluß auf die Werte zeigen zu können.

Durchschnittlich wurden 2,4 Medikamente, zusätzlich bei 65 von 81 Patienten ein Digitalisderivat eingesetzt, so daß 3,3 Medikamente pro Patient zur Anwendung gelangten. Die Zahl der Medikamente entspricht derjenigen aus anderen Erhebungen bei stationären Patienten (39).

Die durchschnittliche Dosierung betrug bei den mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten 0,203 mg/die, bei den mit ß-Acethyldigoxin behandelten Patienten 0,33mg/die und lag für beide Derivate im Rahmen der gebräuchlichen Dosierungen (48, 44). Zwischen den mittleren Dosierungen der einzelnen Plasmaspiegelgruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede ermitteln. Dies entspricht den Befunden anderer Autoren, die - auch bei Risikofaktoren - keine zurückhaltende Dosierung beobachtet hatten (48).

Andere Medikamente, die direkt das Farbensehen beeinträchtigen können, wie Chinidin (24), Myambutol (24) oder Antikonzeptiva, wurden bei den Patienten nicht verwendet. Antirheumatika (24) wurden zwar häufig eingesetzt, jedoch war der mittlere Total error score der Antirheumatika-Patienten weder vom Mittelwert der Grundgesamtheit verschieden, noch fielen einzelne Patienten unter der Therapie mit Antirheumatika durch überdurchschnittlich erhöhte Total error scores auf. Bei den untersuchten Patienten ergab sich kein Hinweis auf eine andere, pharmakoinduzierte Pathogenese der Farbsehstörungen.

Eine Hypokaliämie kann die Toxizität von Digitalis verstärken (25). Eine Korrelation zwischen Kaliumkonzentration und Farbsehstörungen konnte nicht ermittelt werden. Auch bei Einzelfällen mit niedrigen Serumdigoxinkonzentrationen und hohen total error score-Werten konnte keine Hypokaliämie beobachtet werden. Bei den hier untersuchten Patienten spielt eine Hypokaliämie sicher nicht die Rolle, die sie in anderen Studien zur Intoxikationshäufigkeit von Digoxinderivaten gespielt hat (48).

Weiterer Anhalt für pharmakokinetisch begünstigte Digoxinintoxikationen zeigt sich bei Betrachtung

der Kreatininkonzentration im Serum, die für beide Derivate bei den Patienten mit toxischen Digoxinkonzentrationen pathologisch erhöht war. Diese Tendenz zeichnete sich noch deutlicher bei der Kreatinin-Clearance ab. Die Kreatinin-Clearance nahm im Mittel für Derivate von der Kontrollgruppe mit 90,6 $\pm$ 24,0ml/min über 84,3 im subtherapeutischen, 79,2 im therapeutischen, 55,7 im subtoxischen auf 50,2ml/min im toxischen Konzentrationsbereich ab. Diese Erfahrung entsprach derjenigen anderer Autoren (48). Ein unmittelbarer pathogenetischer Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Farbsehstörung war nicht erkennbar.

Die vorliegenden Daten zeigen, daß im toxischen und subtoxischen Digoxinkonzentrationsbereich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kleinerem Körpergewicht und höherem Lebensalter vorherrschen. Ursachen für die Intoxikationen lagen im Wesentlichen im Verordnungsverhalten der behandelnden Ärzte. Die Intoxikationshäufigkeit könnte ferner durch Berücksichtigung der Risikofaktoren entscheidend gesenkt werden (48).

Während die GOT im Serum durchweg im Normalbereich lag,war die GPT bei einzelnen ß-Methyldigoxin-Patienten pathologisch erhöht. Diese Patienten mit GPT fielen nicht durch besonders erhöhte Total error scores auf. Ebenso ließ

sich kein Zusammenhang zur Digoxinkonzentration im Serum herstellen. Eine Eliminationsverzögerung im Serum konnte für Methyldigoxin bei extrem erhöhter Transaminasenaktivität beobachtet werden (59).

Ein Zusammenhang zwischen Digoxinkonzentration im Serum und Dosis konnte nicht hergestellt werden. Als Grund hierfür ist im Wesentlichen eine mehr oder weniger unflexible Dosierungsart für Herzglykoside in der täglichen Krankenhauspraxis anzusehen. Dadurch bekommen pharmakokinetisch relevante Faktoren, wie Verteilungsraum (Körpergewicht) und Eliminationsverzögerung (Kreatininclearance, Alter), großen Einfluß auf die Höhe der Digoxinkonzentration im Serum. Die Compliance als Ursache für eine starke Reduktion der Beziehung zwischen Dosis und Höhe des Plasmaspiegels kommt im Krankenhaus zwar auch - aber wohl doch nicht so, wie in der ambulanten Praxis - zur Geltung (22).

Diuretika und Antihypertensiva vom Saluretikatyp können Digoxinintoxikationen begünstigen. Eine Zunahme der Intoxikationshäufigkeit von 8,6 auf 17,7,bei sonst vergleichbaren Gruppen, fanden Jörgensen et al (25) bei vermehrtem Diuretikaeinsatz. In Frankfurt wurden Saluretika nur sehr zurückhaltend eingesetzt.Drei Patienten bekamen Saluretika, zwei davon mit einer

Serumdigoxinkonzentration über 2,5 ng/ml, so daß ein eventueller pharmakodynamischer Effekt von einem pharmakokinetischen nicht zu trennen war.

Die Untersuchung von Farbsehstörungen an Menschen ist ein methodisches Problem. Entoptische Erscheinungen, wie sie unter Digitalis mehrfach berichtet wurden (37, 38, 5), sind einer direkten Analyse nicht zugänglich. Psychophysikalische Methoden können das Farbunterscheidungsvermögen testen. Sie bedingen Kooperativität, Intelligenz und Konzentrationsfähigkeit und sind störanfällig gegen Verminderung des Sehvermögens und Gesichtsfeldausfälle. Auch die Lichtquelle kann den Ausfall des Tests beeinflussen (45, 54). Die diagnostische Schärfe und Aussagefähigkeit dieser Methoden hängt vom Aufbau der einzelnen Tests ab, erfordert aber auch die Berücksichtigung der möglichen Störfaktoren durch den Untersucher. Bei Vergleich der einzelnen Tests zeigt sich, daß die leicht durchzuführenden Untersuchungen mit Farbtafeln im Wesentlichen auf Störungen des Rot-Grün-Farbensehens ausgerichtet sind.Ihre Durchführung ist relativ problemlos, ihre diagnostische Schärfe jedoch vergleichsweise gering. Die Ergebnisse sind nur schlecht quantifizierbar.

Das Nagel´sche Anomaloskop hingegen gibt die Möglichkeit zu quantifizierenden Aussagen. Hier wird jedoch in größe-

rem Maße Kooperativität und Intelligenz gefordert und die Untersuchung dauert länger.Außerdem ist die apparative Ausstattung deutlich teuerer. Das Gerät ist zwar transportabel, aber ein Einsatz als "bed side"-Test ist im Einzelfall doch schwierig. Dabei ist das Nagel´sche Anomaloskop in seiner diagnostischen Schärfe von Störungen des Rot-Grün-Sehens unübertroffen (60).

Tests, die das Farbunterscheidungsvermögen prüfen, beruhen häufig auf einem Munsell-Design. Dabei ist der Farnsworth´s Munsell 15 hue-Test relativ leicht durchführbar und geeignet, Prot-, Deuter- und Tritanopie zu erkennen. Schärfer ist gelegentlich der entsprechende Test mit nicht gesättigten Farben (52). Weit aufwendiger und stärker abhängig von der Konzentrationsfähigkeit ist der FM 100 hue-Test, der aber bei eingehaltenen Bedingungen schärfer ist. Tests nach dem Munsell Prinzip haben den Vorteil, Störungen im gesamten sichtbaren Spektralbereich zu erkennen.

Vorversuche hatten die Validität des FM 100 hue-Test bei der Aufdeckung digitalisinduzierter Farbsehstörungen gezeigt (1). Voraussetzung für die Durchführung des Tests sind ausreichende Lichtverhältnisse. Unzureichende Licht-

verhältnisse können die Diagnose von Qualität und Quantität der Farbsehstörungen beeinflussen (23). Hierbei muß möglichst ein ausgeglichenes, breites Wellenlängenspektrum angeboten werden (45). Tageslichtbedingungen sind ideal. Die Überprüfung erfolgte mit Hilfe des Daylight Metamerism H 2 der Firma Macbeth. Er beruht auf dem Erkennen eines Fluoreszenz-Phänomens, das abhängig von Wellenlängenspektrum und Lichtintensität ist. Völlig definierte Bedingungen, wie Dunkelraum in Kombination mit Speziallampe (54), ließen sich bei der Verwendung als "bed side"-Test nicht herstellen.

Der FM 100 hue-Test setzt Kooperativität voraus.Der Patient muß die Durchführung und das Prinzip des Tests begreifen. Er muß sich über eine entsprechende Zeit konzentrieren können. Digitalisintoxikierte könnten gerade durch ihre Intoxikation eingeschränkte Voraussetzungen bieten. Unter Digitalisintoxikationen sind Schwindel, Apathie und Desorientiertheit beschrieben worden (48). Da aber Patienten, die während des Tests Unlust zeigten oder unkonzentriert waren, nicht weiter untersucht wurden, könnten gerade Patienten mit diesen Intoxikationszeichen,intoxikierte Patienten also, eliminiert worden sein. Eine Überprüfung dahingehend erfolgte nicht, da nur die Digoxinkonzentrationen derjenigen Patienten be-

stimmt wurden, die den Test ordnungsgemäß zu Ende geführt haben.Eine mögliche Beeinflussung des Ergebnisses durch den Untersucher kann weitgehend ausgeschlossen werden, da dem Untersuchenden die Digoxinkonzentration im Serum während des Tests nicht bekannt war.

Während die Auswertungsmethode durch ein Plotterprogramm dem gegenwärtigen (15) Standard entspricht, und die Bestimmung der Total error scores als Maß für den Schweregrad üblich ist, werden "mittlere" Plots selten gebildet. Das Ziel des Tests ist in der Regel die Einzelfalldiagnostik. Seltener tritt das Problem auf, aus einer größeren Menge von Plots, die auf den ersten Blick uneinheitlich sind, jedoch ein bestimmtes Gruppenmerkmal - in unserem Fall: Zugehörigkeit zu einem Digoxin-Konzentrationsbereich - aufweisen, eine bestimmte Farbsehstörungstendenz zu ermitteln.Bei einer Untersuchung mit dem Nagel´schen Anomaloskop fanden Towbin et al, 1952, bei 9 Patienten eine Abnahme der Grünempfindlichkeit unter Digitalisierung (ohne Angabe der Dosis), entsprechend bei 4 Patienten, von denen 2 intoxikiert waren, nach Absetzen von Digoxin eine Zunahme der Grünempfindlichkeit. In einem nachfolgenden Versuch, in dem 20 normalen, männlichen Probanden 2,0 mg Digoxin als Sättigungsdosis und 0,5 mg Digoxin/Tag als Erhaltungsdosis verabreicht wurden, bestätigte sich eine Abnahme der Grünempfindlichkeit unter Digoxin. Die verab-

reichten Dosen lagen jedoch deutlich über den heute üblichen Sättigungs- und Erhaltungsdosen für Digoxin (44).

Die Befunde entsprechen den Ergebnissen unserer mittleren Plots, in denen sich im Bereich von 550 bis 470 nm eine deutliche Abnahme des Farbunterscheidungsvermögens zeigte. Dieser Effekt ist auch für die Gruppe mit subtoxischer Digoxinkonzentration im Serum für beide Derivate erkennbar. Bei näherer Untersuchung massiv chronisch Digitoxinintoxikierter fanden Cozijnsen und Pinckers, 1969, eine vorübergehende Protanopie. Der Unterschied könnte substanzspezifisch sein, aber auch unterschiedliche Konzentrationsbereiche betreffen. Eine Klärung der Divergenz dieser Befunde ist derzeit noch nicht möglich.

Eine Zuordnung der Störungen des Farbunterscheidungsvermögens zu bestimmten entoptischen Erscheinungen ist noch nicht möglich, da auch der Mechanismus der Entstehung entoptischer Erscheinungen noch unklar ist.

Für beide Digoxinderivate ergab sich eine signifikante Zunahme des Ausmaßes der Farbsehstörungen in Abhängigkeit von der Digoxinserumkonzentration. Die mit dem Farnsworth´s Munsell 100 hue-Test erfaßten Digitaliseffekte stellen quantifizierbare Symptome einer zentralen Digitaliswirkung dar. Katamnestische und anamnestische Untersuchung auf zentrale Nebenwirkungen konnte bisher nur im toxischen,

aber nicht im therapeutischen Serumdigoxinkonzentrationsbereich einen direkten Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Schweregrad der jeweiligen Störung zeigen (42, 35). Dies hat wahrscheinlich in der Unspezifität der Klagen seine wesentliche Ursache.

Die Gegenüberstellung von Digoxinkonzentration im Serum und Schweregrad der Farbsehstörung zeigt eine deutliche Korrelation beider Parameter. Vom Aspekt her fällt als Ursache für den nicht allzuhohen Korrelationskoeffizienten das Fehlen von Farbsehstörungen bei einzelnen Patienten mit hohen Digoxinkonzentrationen im Serum auf.

Am empfindlichsten scheint der Test im unteren Drittel der Total error score-Werte zu sein. Dieser Bereich entspricht etwa therapeutischen Digoxinkonzentrationen. Hier sind dann auch Unterschiede zwischen beiden Digoxinderivaten erkennbar. Obwohl die Zahl der Patienten noch nicht ausreichend war, zeigt sich schon hier eine deutliche Tendenz, daß ß-Methyldigoxin höhere Total error score-Werte aufwies als ß-Acetyldigoxin. Damit wäre eventuell ein Hinweis gefunden, daß ß-Methyldigoxin - entsprechend den höheren Konzentrationen im Gehirn - eine höhere Nebenwirkungsrate im therapeutischen Konzentrationsbereich hätte (27).

Unabhängig von dem Digoxinkonzentrationsbereich scheinen Frauen eher mit Farbsehstörungen auf Digitalis zu reagieren als Männer. Der mittlere Total error score liegt bei ihnen für ß-Methyldigoxin mit 155,6 höher als bei den Männern, wo er 121,6 beträgt. Für ß-Acetyldigoxin sind die Werte entsprechend 184,5 und 137,3. Jedoch ist auch die mittlere Digoxinkonzentration im Serum mit 1,52 zu 1,06 ng/ml unter ß-Methyldigoxin-Therapie und mit 1,69 zu 1,55 ng/ml unter ß-Acetyldigoxin-Therapie für Frauen höher als für Männer. Danach lag nahe zu prüfen, inwieweit dem vermeintlichen Geschlechtsunterschied eine unmittelbare pharmakokinetische Ursache zugrunde liegt. Da Frauen im Durchschnitt leichter als Männer sind, wurde ein Zusammenhang in den vorliegenden Daten von Digoxinkonzentration, Farbsehstörung und Geschlecht für beide Derivate untersucht. Dabei fand sich eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Körpergewicht und Digoxinkonzentration einerseits (48) und total error score andererseits (Abb. 13). Setzt man Mittelwerte der Digoxinkonzentration für ß-Acetyldigoxin und ß-Methyldigoxin und des total error score nach Geschlecht und Derivat getrennt in Beziehung, findet sich die zu erwartende Relation (Abb. 14). Der Geschlechtsunterschied läßt

sich auf einen kleineren Verteilungsraum der weiblichen Patienten zurückführen. Die letzte Ursache für die verstärkt auftretenden Farbsehstörungen bei weiblichen Patienten ist eine unzureichende bzw. unterlassene Dosisreduktion aufgrund des geringeren Körpergewichts weiblicher Patienten. Die unterlassene Dosisreduktion zeigt sich in einer Darstellung (Abb. 14). ß-Methyldigoxin behandelte Frauen und Männer erhalten die gleiche Dosis, obwohl sie sich im Gewicht deutlich unterscheiden. Die geringe mittlere Dosis bei den ß-Acetyldigoxin behandelten Frauen gegenüber den ß-Acetyldigoxin behandelten Männern ist sicher auch eine Ursache für die dann beinah vergleichbar hohen Digoxinkonzentrationen im Serum bei beiden vergleichbaren Gruppen.

Abb. 13

Mittelwerte von Digoxinkonzentration, Total error score und Gewicht in Abhängigkeit von Derivat und Geschlecht

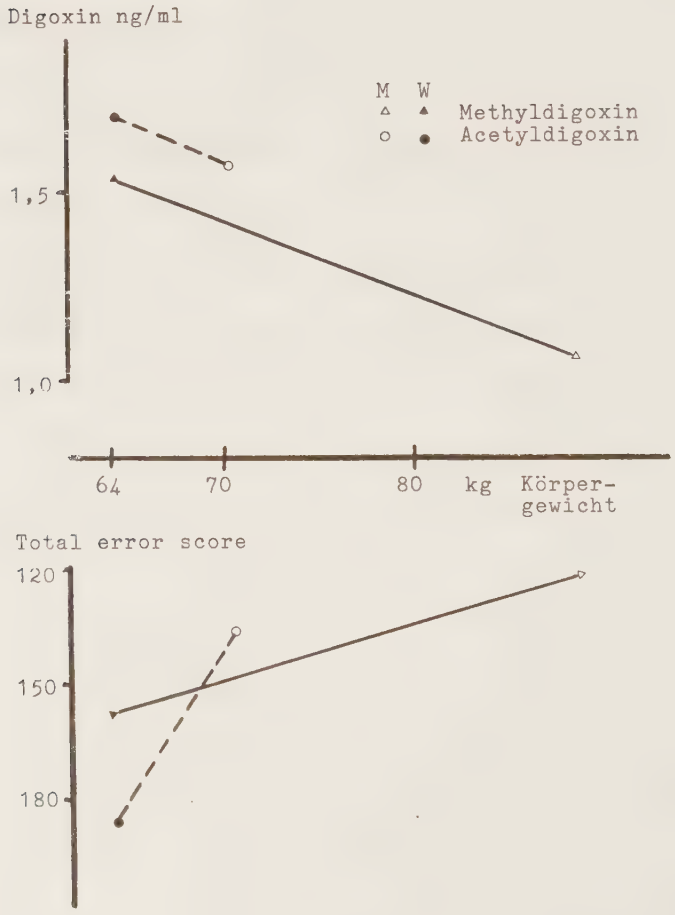
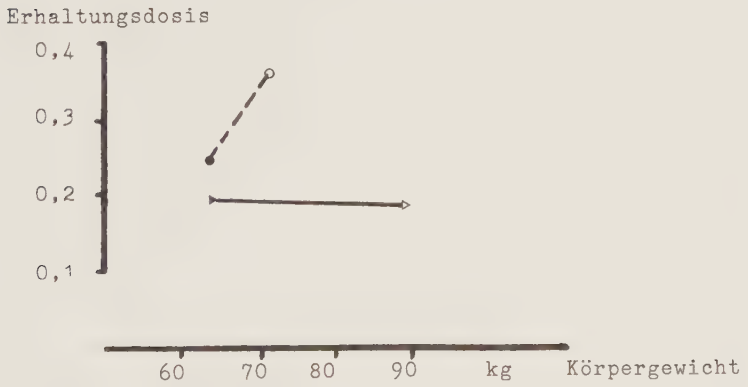
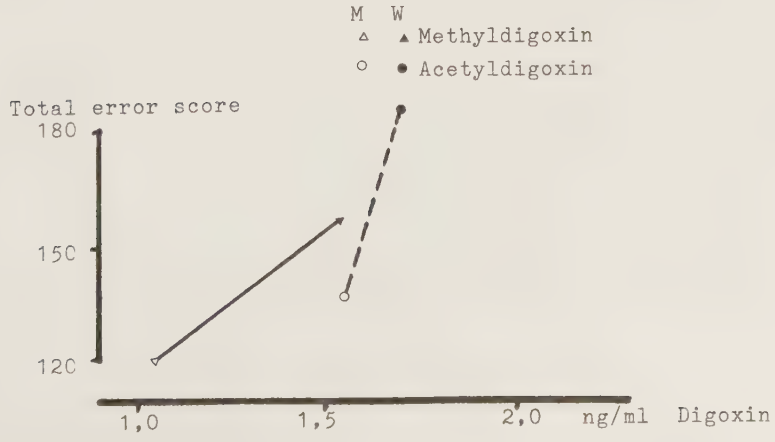


Abb. 14

Mittelwerte der Digoxin-Tagesdosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Mittelwerte des Total error score in Abhängigkeit von der Serumdigoxinkonzentration, getrennt nach Derivat und Geschlecht





Die Häufigkeit von Farbsehstörungen nimmt dosisabhängig zu; Die Vertrauensgrenze wird mit $\bar{x} \pm 2S$ relativ weit gesetzt. Der erhöhte Mittelwert der relativ alten Kontrollgruppe gegenüber normalen, gesunden Kontrollen, verführt zusammen mit der großen Vertrauensgrenze zu einem Unterschätzen der echten, manifesten Farbsehstörungen. Trotzdem liegt die Häufigkeit der Farbsehstörungen noch immer höher als diejenige anderer kardialer oder extrakardialer Nebenwirkungen. Es ist damit zu rechnen, daß unter kontrollierten prospektiven Bedingungen eine Beeinflussung des Farbsehens noch häufiger erfaßt werden kann.
Die Unterschiede in der Häufigkeit der Farbsehstörungen zwischen beiden Derivaten fallen zwar auf, der Unterschied von 7/20 gegen 2/22 beim Vergleich der Farbsehstörungen nach Patienten unter Behandlung mit ß-Methyldigoxin und ß-Acetyldigoxin reicht noch nicht zu einer Signifikanz.

Die Häufigkeit von Farbsehstörungen ist damit größer als die einzelner EKG-Symptome, etwa so häufig, wie die der vereinigten EKG-Symptome.
Die vergleichende Kontrolle des Verlaufs der Serumdigoxinkonzentration und der Farbsehstörungen nach

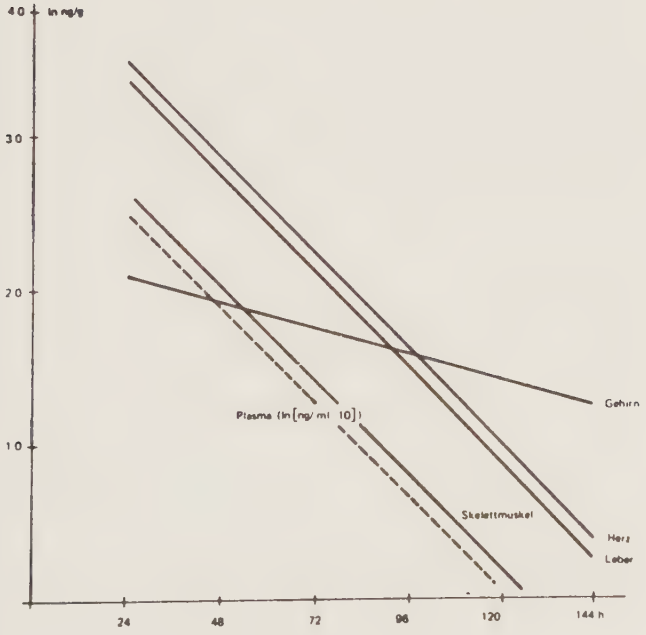
akuter Digoxinintoxikation, zeigte einen Anstieg der Farbsehstörungen, gemessen am Total error score, bis zu dreißig Stunden nach Einnahme. Erst dann kommt es zu einer langsamen Normalisierung über 32 Stunden post applicationem. Der langsame Anstieg der Farbsehstörungen einerseits und der aus Untersuchungen an Beagle-Hunden bekannte verzögerte Abfall der Gehirnkonzentration gegenüber dem peripheren Massenkompartiment andererseits (Abb. 15) könnte insgesamt ein Hinweis darauf sein, daß die die Farbsehstörungen auslösende Digoxinmenge sich pharmakokinetisch als tiefes Kompartiment verhält, sich also durchaus nicht zu jedem Zeitpunkt, auch nicht in der Eliminationsphase, parallel zur Serumkonzentration als zentralem Kompartiment verhält. Hierdurch könnten sich auch die verhältnismäßig niedrigen Total error score-Werte einzelner Patienten mit hohen Digoxinkonzentrationen im Serum erklären.
Auffallend war die schnelle Normalisierung des bei Aufnahme erhöhten Serumkaliums. Außer dem parallel dazu abfallendem Digoxinspiegel im Serum könnte als Ursache auch die Behandlung mit forcierter Diurese die Normalisierung der Kaliumkonzentration beschleunigt haben.

Bei diesem Einzelpatienten können Konzentrationsmängel als Ursache für die Fehler im FM 100 weitgehend ausge-

schlossen werden, da auch hier der erste vom zweiten Durchgang nicht verschieden war, wobei sich der Test jeweils über vierzig Minuten hinzog.

Abb. 15

Abfall der Digitaliskonzentration im Gehirn und im peripheren Massenkompartiment von Beagles, in Abhängigkeit von der Zeit (nach Kuhlmann)



L I T E R A T U R

6. L I T E R A T U R

1. Alken, R.G., N. Rietbrock: Colour vision deficiencies in patients under 1 mg-Serum-treatment with Digitalis as detected by an automated Farnsworth's Munsell 100 hue-Test in "Methods in Clinical Pharmacology", eds: N. Rietbrock, B.G. Woodcock, G. Neuhaus; Vieweg Verlag, Braunschweig, 1980

2. Augsberger, 1951, erschienen in "Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie", Hsg.: F. Hauschild, Leipzig, VEB Thieme (1973), 1057

3. Barca, L., G. Vaccari: Diabetic Retinopathy on Colour Discrimination under Various Illuminants. Mod. Prob. Ophthal., Vol. 19 (Karger, Basel, 1978), 301 - 304

4. Beller, G.A., I.W. Smith, W.H. Abelmann, E. Haber, W.B. Bood: Digitalis intoxication. A prospective clinical study on serum level correlations. N.Engl. I. Med. (1971), 989 - 997

5. Belz, G.G., J. Schmidt-Voigt: Entoptische Erscheinungen unter Digitalis-Therapie. Fortschritte der Medizin 3, 89. Jg. (1971), 93 - 96

6. Bertler, A., A. Redfors: Plasmaglycoside level in relation to digoxin toxicity. Pharmacology and future of man. Proc.Int.Congr.Pharmacology 3 (1972), 98

7. Borner, K., N. Rietbrock: Bestimmung von Digoxin im Serum. Vergleich von Radioimmunoassay und heterogenem Enzymimmunoassay, J. Clin.Chem.Clin.Biochem., Vol. 16 (1978), 335 - 342

8. Christiansen, N.J.B., K. Kølendorf, K. Siersback, J.M.Hansen: Serum digoxin values following a dosage regiment based on body weight, sex, age and renal function. Acta med. scand. 194 (1973), 257 - 259

9. Cockroft, D.W., M.H. Gault: Prediction of Creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16 (1976), 31 - 41

10. Cozijnsen, M., A.J.C.G. Pinckers: Oogheikundige aspecte van digitoxine intoxicatie. Ned. Tijdeb. Geneesk. 113 (1969), 1735 - 1737

11. De Schweinitz, G.E.: The Toxic Amblyopias, Philadelphia (1896), 148 ff

12. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl., 1969

13. Dodt, E.: Persönliche Mitteilung, 1979

14. Doherty, I.E., W.H. Perkins, W.J.Flanigan: The distribution and concentration of tritiated digoxin in human tissues. Ann.intern.Med.66 (1967), 116 - 124

15. Donaldson, G.B., D.W.Pritty, W. Bryan:Progress in the Instrumentation of Farnsworth's Munsell 100 hue-Test. Mod.Probl.Ophthal., Vol.19 (Karger, Basel, 1978), 155 - 158

16. Dubnow, M.H., H.B.Burchell: A comparison of digitalis intoxication in two separate periods, Ann.Intern.Med.62 (1965), 956 - 965

17. Evered, D.C., C.Chapman: Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity in hospital patients.Brit.Heart J.33 (1971), 540 - 545

18. Ewy, G.A., G.G. Kapadia, L. Yao, M. Lullin, F.J. Marcus: Digoxin metabolism in the elderly. Circulation 39 (1969), 449 - 453

19. Farnsworth, D.: The FM 100 hue and dichomotous test for colour vision, J.Opt.Soc:Am. 33 (1943), 568 - 582

20. Gaultier, M., E. Fournier, M.L. Efthymiou, J.P. Frejaville, P. Jouanot, M. Deutan: Intoxication digitalique aigue (70 observation), Soc.Med. Hop.de Paris 119 (1968), 247 - 274

21. Gillis, R.A., D.L. Pearle, B. Levitt: Digitalis: a neuroexcitatory drug, Circulation 52 (1975), 739 - 742

22. Gundert-Remy, U., R. Karacsonyi, C.Remy, E.Weber: Compliance in einer hessischen Landpraxis. Dtsch.Ges.inn.Med.80 (1974), 1530 - 1533

23. Hill, A.R., J.E. Connalty, J. Dundas: The performance of ten colour vision tests at three illumination levels Mod.Probl.Ophthal., Vol. 19 (Karger, Basel,1978), 64 - 66

24. Hockwin, O., H.-R.Koch: Arzneimittelnebenwirkungen am Auge. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - New York (1977), 106 ff

25. Jörgensen, A.W., O.H.Sörensen: Digitalisintoxication: A comparative study on the incidence of digitalis intoxication during the Periods 1950 - 52 and 1964 - 66. Acta med.scand. 188 (1970) 179 - 183

26. Kober, P.: Das Gelbsehen - ein seit über 2000 Jahren bekanntes Phänomen. Medizingeschichte 8 (1966), 373 - 375

27. Kuhlmann, J.: Verteilung von Herzglykosiden im Organismus. Klinisch-pharmakologische Grundlagen der Therapie. Habil. Schrift, Berlin 1978

28. Kuhlmann, J., N. Rietbrock: Glykosidplasmaspiegel unter einer Erhaltungstherapie - Streuung der Konzentrationen und deren Ursachen. Verh.dtsch.Ges.inn.Med., (1976), 1704 - 1709

29. Kuhlmann, J., J. Reiche, J. Bruns: Distribution of Digoxin, ß-Methyldigoxin and ouabain after single and multiple doses in dogs. Naunyn-Schmiedeberg´s Arch.Pharmacol.Suppl. to Vol. 293 (1976), R29

30. Kuhlmann, J., N. Rietbrock, B. Schnieders: Tissue distribution and elimination of digoxin and methyldigoxin after single and multiple doses in dogs, J. Cardiovasc. Pharmacol. (1979), 219 - 234

31. Lagerlöf, O.: Quantitative Assessment of Aquired Colour Vision Deficiency in Maculopathy. Mod.Probl.Ophthal., Vol.19 (Karger, Basel, 1978), 276 - 280

32. Lakowski, R., A. Morton: Aquired Colour Losses and Oral Contraceptives. Mod.Probl.Ophthal., Vol. 19 (Karger, Basel, 1978), 314 - 318

33. Lely, A.H., C.H.J. van Enter: Non-Cardiac Symtoms of digitalis intoxication.Amer.Heart J.83, 1972

34. Moore, C.E., J.M. Gilliland: Central Scotomas due to Digoxin Toxicity. Austral.J. Ophthal., Vol. 16 (1973), 76 - 79

35. Ochs, R., D.J. Greenblatt, F.S.Harnatz, G. Bochem: Serum Digoxin Concentrations and Subjective Manifestations of Toxicity. Pharmacology (1980), 149 - 154

36. Potter, B.J., L. Perrot, J.Vechinne, R. Restoy: L'intoxication digitalique massive, Masson et Cie, Paris 1964

37. Reiter, H.: Das "Kornblumenphänomen", eine entoptische Erscheinung nach Digitalismedikation (I. Mitteilung). MMW 52 (1954), 1533 - 1534

38. Reiter, H.: Das "Kornblumenphänomen", eine entoptische Erscheinung nach Digitalismedikation (II. Mitteilung). Münch.med.Wschr. 40 (1957), 1450 - 1451

39. Rietbrock, I.: Persönliche Mitteilungen, Würzburg, 1978

40. Rietbrock, N., R.G.Alken, K.Horn: Vergleich von sechs kommerziellen Digoxin-RIA Kits. In Vorbereitung

41. Rietbrock,N., J.Guggenmos, J.Kuhlmann, U.Hess: Bioavailability and pharmacokinetics of ß-methyldigoxin after multiple oral and intrevenous doses. Europ.J.clin.Pharmacol.9 (1976), 373 - 379

42. Rietbrock,N., H. Kewitz: Editorial Kardiologisches Seminar, Ffm., 29.3.80, in press

43. Rietbrock, N., F. Oeff, K.Martin, J. Kuhlmann: Glykosidkonzentration im Plasma und Intoxikationshäufigkeit nach ß-Methyldigoxin und ß-Acetyldigoxin unter standardisierten Bedingungen. Herz/ Kreislauf 10 (1978), 267 - 273

44. Rietbrock, N., K.P.Schueren: Glykosidkonzentrationen, Glykosidwahl und Glykosidbedarf im Alter. Z.Gerontologie 11 (1978), 433 - 445

45. Ruddock, K.H.: Colour Vision under reduced Illumination. Mod.Probl.Ophthal., Vol.19 (Karger, Basel, 1978), 58

46. Ruiz-Torres,A., H.Burmeister: Stoffwechsel und Kinetik von ß-Acetyldigoxin, Klin.Schr. 50 (1972), 191 - 195

47. Schliack, H., G. Fischer, A.Ruiz-Torres: Bild einer doppelseitigen retrobulbären Opticusneuritis bei Digitalisüberdosierung. Dtsch.med.Wschr. 21, 92. Jg., 973 - 977

48. Schueren,K.P., N.Rietbrock: Klinische Aspekte der Digitalisintoxikation. Anaesth.Praxis 15 (1978), 95 - 115

49. Sheiner, L.B., B. Rosenberg, V.V. Marathe, L.Peck: Differences in serum digoxin concentrations between outpatients and inpatients: An effect of compliance.Clin.Pharmacol.Ther.15 (1974), 239 - 246

50. Towbin, E.J., W.S.Pickens, J.E.Doherty: The effects of digoxin upon colour vision and the electroretinoprogramm, Clin.Res. (1967), 60

51. Unger,L.: Über entoptische Wahrnehmungen nach Digitalisapplikation. Dtsch.med.Wschr.. 34, 81. Jg. (1956), 1352 - 1354

52. Verriest, G., M.R. Calenwaerts: Evaluation of Three New Colour Vision Tests. Mod.Probl. Ophthal., Vol. 19 (Karger, Basel, 1978), 131 - 135

53. Voehringer, H.F., N. Rietbrock, P.Sputny, J.Kuhlmann, H.Hampl, R.Baethke: Disposition of digoxin in renal failure. Clin.Pharmacol: Ther.19 (1976), 387 - 395

54. Vola,J.L., G.Leprince, C.Cornu, J.B.Saracco: The 100 Hue at Mesopic Level, Mod.Probl. Ophthal., Vol.19 (Karger, Basel, 1978) 67 - 70

55. Wagener, H.P.; H.L. Smith, R.W.Nickeson: Archivs of Ophthal. 36 (1946), 478 - 483

56. Weintraub, M., W.Y.W.An, L.Lasagna: Compliance as a determinant of serum digoxin concentration. J.Amer:Med.Ass. 224 (1973), 481 - 485

57. Withering,W.: An account of the foxlove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy and other diseases. Birmingham: M.Swinney, 1785. "Der Fingerhut", Mannheim: C.F.Boehringer u.Söhne, 1929

58. Yurdakne,S.: The Comparative Value of the Keely Plates in Diabetic Retinopathy. A Preliminary Report.Mod.Probl.Ophthal., Vol. 19 (Karger, Basel, 1978), 299 - 300

59. Zilly, W., E.Richter, N.Rietbrock: Pharmakokinetik von Digoxin und Methyldigoxin bei Patienten mit akuter Hepatitis. Med.Klin. 73 (1978), 463 - 469

60. Zrenner, Frankfurt/M: Persönliche Mitteilung, 1979

A N H A N G

Tabelle 1

Demographische Daten

Patienten behandelt mit: ohne Digitalis

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : (0 ng/ml)

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Geschlecht m/w
18	42	89	165	m
24	59	94	-	w
25	52	86	178	m
30	39	39	161	w
34	45	60	-	m
35	71	70	-	w
36	56	59	162	w
37	52	72	173	m
40	49	76	170	m
41	63	79	183	m
46	66	65	170	w
47	62	60	167	w
80	56	55	154	w
81	43	43	158	w
82	47	91	170	m
79	58	58	156	w

Tabelle 2

Demographische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 0,01 - 0,49 ng/ml

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Geschlecht m/w
19	48	46	-	w
60	74	65	153	m
62	61	90	159	w
63	58	116	179	m

Tabelle 3

Demographische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-
bereich im Serum : 0,50 - 1,49 ng/ml

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Geschlecht m/w
9	59	60	168	w
20	70	53	156	w
21	63	80	174	m
27	55	77	177	m
28	71	70	165	w
31	59	66	170	w
48	66	41	165	w
51	59	120	168	w
52	66	75	-	m
54	46	153	160	m
57	60	78	172	w
64	55	64	-	w
66	55	56	165	w
67	61	80	-	m
69	74	86	167	m
71	67	52	-	w
75	56	68	175	w
76	80	-	148	w

Tabelle 4

Demographische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 1,50 - 2,49 ng/ml

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Geschlecht m/w
3	72	51	154	w
32	69	61	172	m
59	75	-	-	w
68	69	67	-	w

Tabelle 5

Demographische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : ▷2,5 ng/ml

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Geschlecht m/w
2	68	56	164	w
11	52	61	168	w
43	65	62	-	w
49	51	58	-	w
53	47	67	155	w

Tabelle 6

Demographische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 0,01 - 0,49 ng/ml

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Geschlecht m/w
29	62	74	165	w
42	74	72	-	m
73	62	60	164	w

Tabelle 7

Demographische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-
bereich im Serum : 0,50 - 1,49 ng/ml

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Geschlecht m/w
12	39	100	170	m
14	57	58	-	m
16	62	60	159	w
22	66	64	176	m
23	71	90	170	w
26	44	80	170	m
33	70	60	159	w
38	55	65	-	m
39	71	49	-	w
50	41	68	175	m
55	60	66	166	m
58	66	76	168	m
61	54	69	165	m
65	49	85	-	m
74	57	62	156	w
77	29	84	157	m
78	65	75	176	m

Tabelle 8

Demographische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 1,50 - 2,49 ng/ml

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Geschlecht m/w
4	78	54	172	m
5	61	77	169	m
6	54	65	170	m
7	79	61	161	w
17	65	69	-	m
44	71	62	172	m
76	62	54	-	w

Tabelle 9

Demographische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-
bereich im Serum : > 2,5 ng/ml

Nr.	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Geschlecht m/w
1	63	67	186	m
8	82	68	170	m
10	63	62	168	w
13	76	62	168	w
15	71	70	165	w
45	49	63	165	w
56	64	71	-	m

Tabelle 10

Signifikanz der Unterschiede zwischen den Altern nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Acetyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

ß-Metyldigoxin

ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	0,01	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	0,01	n.s.	n.s.	x	0,05
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	x

Tabelle 11

Signifikanz der Unterschiede zwischen den Altern nach Serùmdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Metyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	0,01	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 12

Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gewichten nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Acetyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

ß-Methyldigoxin

ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 13

Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gewichten nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 14

Klinische Daten

Patienten behandelt mit: ohne Digitalis

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : (0 ng/ml)

Nr.	Kalium i.S.	Kreatinin i.S.	Kreatinin-clearance	GOT i.S.	GPT i.S.
	mmol/l	mg/100ml	ml/min	mU/ml	mU/ml
18	4,3	0,9	134	-	-
24	4,8	1,0	105	12	20
25	4,1	1,1	95	9	9
30	4,1	0,7	78	21	-
34	4,7	1,1	73	14	22
35	4,4	0,8	84	-	-
36	3,2	1,1	63	-	241
37	4,3	1,0	89	7	9
40	4,5	1,1	87	-	-
41	4,6	1,3	65	-	-
46	4,4	1,0	67	9	11
47	4,5	1,0	65	-	-
79	4,4	0,7	94	8	16
82	4,8	0,8	146	-	-

Tabelle 15

Klinische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 0,01 - 0,49 ng/ml

Nr.	Kalium i.S.	Kreatinin i.S.	Kreatinin-clearance	GOT i.S.	GPT i.S.
	mmol/l	mg/100ml	ml/min	mU/ml	mU/ml
29	4,1	1,0	80	14	12
42	4,4	1,1	60	9	11
73	5,1	-	-	-	-

Tabelle 16

Klinische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-
bereich im Serum : 0,50 - 1,49 ng/ml

Nr.	Kalium i.S.	Kreatinin i.S.	Kreatinin-clearance	GOT i.S.	GPT i.S.
	mmol/l	mg/100ml	ml/min	mU/ml	mU/ml
12	5,1	1,7	83	16	18
14	3,6	1,1	62	9	12
16	4,3	1,0	65	25	18
22	4,6	1,2	55	13	27
23	3,9	1,0	86	35	43
26	4,3	0,9	119	10	14
33	4,2	1,0	58	21	23
38	4,1	2,4	35	13	17
39	4,0	1,0	47	12	8
50	4,7	1,2	78	9	12
55	4,2	0,9	81	10	15
58	5,4	1,2	66	12	15
61	5,0	0,8	104	9	16
65	4,0	1,1	98	14	21
74	4,2	0,9	80	-	-
77	4,6	1,1	118	25	36
78	4,3	1,1	71	13	16

Tabelle 17

Klinische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 1,50 - 2,49 ng/ml

Nr.	Kalium i.S. mmol/l	Kreatinin i.S. mg/100ml	Kreatinin-clearance ml/min	GOT i.S. mU/ml	GPT i.S. mU/ml
4	4,7	1,2	39	12	12
5	4,2	1,2	70	4	10
6	4,0	0,7	104	9	5
7	4,7	1,2	43	13	14
17	3,7	1,0	72	6	10
44	4,5	1,6	37	11	22
70	4,5	0,9	66	20	14

Tabelle 18

Klinische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-
bereich im Serum : >2,5 ng/ml

Nr.	Kalium i.S.	Kreatinin i.S.	Kreatinin-clearance	GOT i.S.	GPT i.S.
	mmol/l	mg/100ml	ml/min	mU/ml	mU/ml
1	3,2	1,3	55	18	11
8	4,9	1,7	32	8	11
10	4,2	1,7	39	12	20
13	4,9	1,5	37	14	26
15	4,3	2,7	25	7	7
45	4,9	1,2	66	11	18
56	4,1	1,8	42	-	-

Tabelle 19

Klinische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-
bereich im Serum : 0,01 - 0,49 ng/ml

Nr.	Kalium i.S.	Kreatinin i.S.	Kreatinin-clearance	GOT i.S.	GPT i.S.
	mmol/l	mg/100ml	ml/min	mU/ml	mU/ml
19	3,9	1,1	28	25	86
60	5,0	0,9	67	13	13
62	3,8	0,8	124	10	15
63	3,7	0,9	147	7	9

Tabelle 20

Klinische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 0,50 - 1,49 ng/ml

Nr.	Kalium i.S. mmol/l	Kreatinin i.S. mg/100ml	Kreatinin-clearance ml/min	GOT i.S. mU/ml	GPT i.S. mU/ml
9	3,9	1,1	60	60	168
20	4,5	0,7	73	8	16
21	4,2	1,9	86	13	16
27	4,1	1,1	83	54	121
28	4,5	0,8	84	20	30
31	3,8	0,9	83	8	11
48	4,0	0,6	71	18	21
51	4,4	1,0	135	32	47
52	3,9	1,7	45	32	32
54	3,9	1,3	152	14	17
57	3,7	0,9	97	10	7
64	5,2	0,8	95	7	12
66	-	-	-	-	-
67	4,6	1,2	73	6	8
69	4,1	2,0	40	19	37
71	4,3	0,6	88	9	4
75	4,8	1,9	42	13	11
76	6,5	1,3	-	10	14

Tabelle 21

Klinische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 1,50 - 2,49 ng/ml

Nr.	Kalium i.S.	Kreatinin i.S.	Kreatinin-clearance	GOT i.S.	GPT i.S.
	mmol/l	mg/100ml	ml/min	mU/ml	mU/ml
3	4,1	1,3	35	23	18
32	4,3	1,5	40	30	40
59	4,0	1,2	-	-	-
68	4,6	1,3	51	10	19

Tabelle 22

Klinische Daten

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : >2,5 ng/ml

Nr.	Kalium i.S. mmol/l	Kreatinin i.S. mg/100ml	Kreatinin-clearance ml/min	GOT i.S. mU/ml	GPT i.S. mU/ml
2	3,2	1,8	31	18	9
11	4,1	7,6	10	26	28
43	4,7	1,0	65	8	13
49	4,2	1,3	56	12	19
53	3,2	0,6	144	18	18

Tabelle 23

Signifikanz der Unterschiede zwischen den Kreatinin-konzentrationen nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

		ß-Aetyldigoxin			
ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	0,01
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	0,01	n.s.	n.s.	n.s.	x

		ß-Methyldigoxin			
ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	0,01	0,05
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	0,01	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	0,01	0,01	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 24

Signifikanz der Unterschiede zwischen den Kreatinin-konzentrationen nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	0,01	0,05
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
>2,5 ng/ml	0,01	0,05	n.s.	n.s.	n.s.

ß-Acetyldigoxin + ß Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 26

Signifikanz der Unterschiede zwischen den Kreatinin-clearancès nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Acetyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	0,01
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	0,01	n.s.	n.s.	n.s.	x

ß-Methyldigoxin

ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	0,01	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	0,05	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	0,01	n.s.	0,05	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 26

Signifikanz der Unterschiede zwischen den Kreatinin-clearances nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	0,01	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
>2,5 ng/ml	0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	0,01	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
>2,5 ng/ml	0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 27

Signifikanz der Unterschiede zwischen den GOT-Werten nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Acetyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

ß-Methyldigoxin

ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 28

Signifikanz der Unterschiede zwischen den GOT-Werten nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 29

Signifikanz der Unterschiede zwischen den GPT-Werten nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Acetyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

ß-Methyldigoxin

ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 30

Signifikanz der Unterschiede zwischen den GPT-Werten nach Serumkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n. .
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 31

Haupt- und Nebendiagnosen

Patienten behandelt mit: ohne Digitalis

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : (0 ng/ml)

Nr.	Haupt- und Nebendiagnosen
18	Hämophilie A
24	Adipositas
25	Koronare Herzkrankheit
30	---
34	Stumpfgastritis
35	Tumor im Bereich des linken Ovar
36	Chronisch aggresive Hepatitis
37	Koronare Herzkrankheit, Adipositias, Hypertonie
40	---
41	---
46	Cystadenofibrom des Ovar
47	Carcinoma corpus uteri II^{o}
80	Partialprolaps PMB
81	Uterus myomatosus, Descensus beider Vaginalwände
82	---
79	Descensus genitalis, Harninkontinenz

Tabelle 32

Haupt- und Nebendiagnosen

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-
bereich im Serum : 0,01 - 0,49 ng/ml

Nr.	Haupt- und Nebendiagnosen
19	Tricuspidalinsuffizienz
60	Unterschenkelthrombose, Verdacht auf Erysipel, Zustand nach Pacer-OP
62	Koronare Herzkrankheit
63	Harnblasen-Carcinom

Tabelle 33

Haupt- und Nebendiagnosen

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 0,50 - 1,49 ng/ml

Nr.	Haupt- und Nebendiagnosen
9	Herzinfarkt
20	Lymphogranulomatose
21	Sinusbradykardie, AVK
27	Chronisch aggressive Hepatitis, Angina pectoris
28	Carcinoma in situ der portio und der cervix uteri
31	M.Boeck, Lumboischialgie
48	Bronchial-Carcinom
51	---
52	Leberzirrhose
54	Adipositas per magna
57	Mamma-Carcinom
64	Komb. Aortenvitium, Hypertonie
66	Mitralvitium
67	Suizidversuch, Aspirationspneumonie
69	Passagere Pankreatitis, Cholecystolithiasis
71	Lungenfibrose
75	Mitralklappenrevision
76	Chronische lymphatische Leukämie

Tabelle 34

Haupt- und Nebendiagnosen

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 1,50 - 2,49 ng/ml

Nr.	Haupt- und Nebendiagnosen
3	Hypertonie bei allgem. Arteriosklerose
32	Cholangiitis
59	Tachyarrhythmie
68	Pleuraerguß, arterielle Hypertonie

Tabelle 35

Haupt- und Nebendiagnosen

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-
bereich im Serum : >2,5 ng/ml

Nr.	Haupt- und Nebendiagnosen
2	---
11	Herzschlagaderabriß
43	Zustand nach Mitralklappenersatz
49	Chronische interstitielle Myokarditis
53	Verdacht auf Mitralinsuffizienz

Tabelle 36

Haupt- und Nebendiagnosen

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 0,01 - 0,49 ng/ml

Nr.	Haupt- und Nebendiagnosen
29	Hyperthyreose
42	Emphysembronchitis, Cor pulmonale
73	Verdacht auf Digitalisintoxikation

Tabelle 37

Haupt- und Nebendiagnosen

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 0,50 - 1,49 ng/ml

Nr.	Haupt- und Nebendiagnosen
12	Kardiomyopathie
14	Asthma bronchiale
16	Zustand nach Mitralklappenersatz
22	Vorderwandinfarkt
23	Hypertonie, Ödeme
26	---
33	Vorderwandinfarkt, Verdacht auf Aneurysma
38	---
39	---
50	Komb. Aortenvitium, Endocarditis
55	Zustand nach aortokoronarem Bypass, dekompensierte Herzinsuffizienz, Koronarinsuffizienz, Aortenstenose
61	Koronare Herzkrankheit, Zustand nach aortokoronarem Bypass
65	Vorderwandinfarkt
74	Angina pectoris, Hypertonie
77	Kongestive Kardiomyopathie
78	Angina pectoris

Tabelle 38

Haupt- und Nebendiagnosen

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 1,50 - 2,49 ng/ml

Nr.	Haupt- und Nebendiagnosen
4	Beidseitiger Pleuraerguß
5	AVK, Hypertonie, Hyperlipidämie
6	Psoriasis vulgaris, Leberinsuffizienz, angeborener Herzklappenfehler
7	Pyelonephritis, Hypertonie
17	Bronchial-Carcinom
44	---
70	Zustand nach Mitralklappenersatz, Zustand nach Laparatomie

Tabelle 39

Haupt- und Nebendiagnosen

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : >2,5 ng/ml

Nr.	Haupt- und Nebendiagnosen
1	Prolymphocytenleukämie
8	Angina pectoris
10	Rheumatoide Arthritis, Magenulcus
13	Chronische dekompensierte Rechtsherz-insuffizienz
15	Struma
45	Fragliche Digitalisintoxikation
56	Dekompensierte Myokardinsuffizienz, chronische spastische Emphysembronchitis

Tabelle 40

ß-Acetyldigoxin-Tagesdosis (mg/die) in Abhängigkeit vom Digoxinkonzentrationsbereich im Serum

0,01 - 0,49	0,50 - 1,49	1,50 - 2,49	> 2,5 mg/ml
0,3	0,4	0,4	0,4
0,2	0,2	0,4	0,4
0,4	0,2	0,6	0,4
	0,2	0,2	0,2
	0,4	0,2	0,1
	0,2	0,4	0,3
	0,2	0,4	0,4
	0,2		
	0,6		
	0,4		
	0,2		
	0,4		
	0,3		
	0,3		
	0,3		
	0,4		

Tabelle 41

ß-Methyldigoxin-Tagesdosis (mg/die) in Abhängigkeit vom Digoxinkonzentrationsbereich im Serum

0,01 - 0,49	0,50 - 1,49	1,50 - 2,49	>2,5 ng/ml
0,1	0,2	0,15	0,2
0,2	0,2	0,2	0,2
0,2	0,2	0,2	0,3
	0,2	0,2	0,2
	0,1		0,3
	0,15		
	0,2		
	0,3		
	0,2		
	0,2		
	0,2		
	0,2		
	0,2		
	0,2		
	0,15		
	0,2		
	0,2		

Tabelle 42

Signifikanz der Unterschiede zwischen den Digitalistagesdosen nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen (t-Test)

ß-Acetyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	x	x	x	x
0,01-0,49 ng/ml	x	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	x	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	x	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	x	n.s.	n.s.	n.s.	x

ß-Methyldigoxin

ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	x	x	x	x
0,01-0,49 ng/ml	x	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	x	n.s.	x	n.s.	n.s.
1,5 -2,49 ng/ml	x	n.s.	n.s.	x	n.s.
>2,5 ng/ml	x	n.s.	n.s.	n.s.	x

Tabelle 43

Eingesetzte Medikamente (außer Digitalispräparaten)

Patienten behandelt mit: ohne Digitalis

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : (0 ng/ml)

Nr.	Eingesetzte Medikamente
18	---
24	---
25	---
30	Doryl, Ovestin
34	---
35	Bisolvon, Voltaren, Gelusil lac, Ozothin, Tardyferon
36	Decortin
37	---
40	---
41	---
46	Bisolvon, Bactrim forte, Enzym Lefax
47	Dihydergot retard, Dolo-Neurobion, Baypen, Tranxilium, Dianabol, Taryferon, Multivitamine
80	Mogadan, Valium
81	Tardyferon, Doryl
82	---
79	Ovestin

Tabelle 44

Eingesetzte Medikamente (außer Digitalispräparaten)

Patienten behandelt mit:	ß-Acetyldigoxin
Digoxinkonzentrations-bereich im Serum :	0,01 - 0,49 ng/ml

Nr.	Eingesetzte Medikamente
29	Dytide H, Catapressan, Nepresol
42	---
73	Isoket ret., Isoptin, Gelonida

Tabelle 45

Eingesetzte Medikamente (außer Digitalispräparaten)

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 0,50 - 1,49 ng/ml

Nr.	Eingesetzte Medikamente
12	---
14	---
16	Rastinon, Aldactonesaft
22	---
23	Dytide H, Tenormin
26	---
33	---
38	Catapressan, Ismelin, Nepresol
39	---
50	Dalmadorm, Mogadan
55	Adalat, Colfarit, Isoket, Dytide H, Valium, Zyloric, Lexotanil
58	Isoket ret., Rhythmonorm, Apudan
61	Persantin, Colfarit, Kendural C
65	Dytide H, Isoket, Descoval, Lasix, Isocillin
74	Isoket ret., Hydergin forte, Resaltex
77	Dytide H, Rhythmonorm, Agiolax
78	Allopurinol, Rifloc ret., Colfarit, Gelusil lac, Tenormin, Dalmadorm

Tabelle 46

Eingesetzte Medikamente (außer Digitalispräparaten)

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 1,50 - 2,49 ng/ml

Nr.	Eingesetzte Medikamente
4	---
5	Tenormin, Dytide H, Minipress
6	---
7	---
17	Aldactone-Salturine, Solu-Decortin
44	---
70	Marcumar, Isoptin, Rastinon, Lexotanil, Aldactone

Tabelle 47

Eingesetzte Medikamente (außer Digitalispräparaten)

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : >2,5 ng/ml

Nr.	Eingesetzte Medikamente
1	Zyloric
8	---
10	Dytide H, Gelusil lac, Gastrozepin, Tagamet, Paspertin, Buscopan, Gramaxin
13	---
15	Isoket ret., Adalat, Dytide H, Lasix, Kendural C, Effortil, Tutofusin, Salvianin, Laevulose
45	Marcumar, Chinidin-Duriles, Ferroforte
56	Pexid, Tomacardin, Phyllotemp ret., Rekavan, Lasix
56	Neo-Gilurytmal, Pexid, Tomacardin, Phyllotemp ret., Rekavan, Lasix

Tabelle 48

Eingesetzte Medikamente (außer Digitalispräparaten)

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 0,01 - 0,49 ng/ml

Nr.	Eingesetzte Medikamente
19	---
60	Laevulose, Penicillin, Liquemin
62	Amuno, Descoval, Isoket, Decortin, Maaloxan, Mefoxitin, Nitrolingual ret., Adumbran
63	Kalinor, Multibionta, Zyloric

Tabelle 49

Eingesetzte Medikamente (außer Digitalispräparaten)

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 0,50 - 1,49 ng/ml

Nr.	Eingesetzte Medikamente
9	---
20	Dytide H, Katapressan, Nepresol
21	Dociton, Niconacid, Descoval, Isomerck, Dusodril, Modenol, Uricovac M, Euphyllin ret.
27	---
28	Doryl
31	Euglucon
48	Transbronchin, Volon, Gelusil lac, NaCl-Kapseln, Mogadan
51	Dytide H, Isoptil 80, Isoket, Calciparin
52	Bifiteral, Neomycin, Hepacurin, Bepanthen, Dytide H
54	Eusaprim forte, Gastrozeptin, Zyloric, Euphyllin, Voltaren, Fortecortin, Paspertin, Descoval, Agarol
57	Zyloric
64	Marcumar, Mogadan
66	Isocillin, Descoval, Dytide H, Rhythmodul
67	Melleril 50, Transbronchin
69	Heparin, Dihydergot
71	Isoptin, Eusaprim forte
75	Mefoxitin, Fortecortin, Dytide H
76	Liquemin

Tabelle 50

Eingesetzte Medikamente (außer Digitalispräparaten)

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : 1,50 - 2,49 ng/ml

Nr.	Eingesetzte Medikamente
3	Bactrim, Dytide H, Clofibrat
32	---
59	---
68	Dytide H, Bactrim, Calciparin

Tabelle 51

Eingesetzte Medikamente (außer Digitalispräparaten)

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Digoxinkonzentrations-

bereich im Serum : >2,5 ng/ml

Nr.	Eingesetzte Medikamente
2	---
11	---
43	---
49	Transbronchin-Saft, Rhythmodul, Demetrin, Novadral, Dytide H, Nepresol, BVK, Marcumar, Librium, Nitrolingual
53	Dytide H, Isoket ret., Calciparin, Rhythmodul

Tabelle 52

Eichkurven in Serie

	0	0,25	0,5	1	2	4	8	r
$\bar{x}$	0,14	0,24	0,46	0,92	1,96	4,08	7,95	0,9963
s_x	0,058	0,070	0,057	0,053	0,205	0,147	0,589	0,004
s_x (%)	41,42	29,16	12,39	5,76	10,45	3,60	7,4	4,01
$s_{\bar{x}}$	0,020	0,024	0,020	0,019	0,072	0,052	0,208	0,002
n	8	8	8	8	8	8	8	4

Tabelle 53

Eichkurven von Tag zu Tag

	0	0,5	1	2	4	8	r
$\bar{x}$	0,014	0,560	1,028	2,04	3,87	8,04	0,9948
s_x	0,15	0,128	0,163	0,210	0,368	0,535	0,003
s_x (%)		22,85	15,86	10,29	9,51	6,65	0,301
$s_{\bar{x}}$	0,02	0,017	0,022	0,028	0,049	0,071	0,0007
n	56	56	56	56	56	56	28

Tabelle 54

Kontrollseren in Serie

Kontrollserum	Sollwert ng/ml	Istwert ng/ml	n	S_x	S_x (%)	$S_{\bar{x}}$
NEN	3,0 ± 0,3	3,03	16	0,28	9,24	0,071
Lederle II	2,7 ± 0,3	3,0	14	0,442	14,73	0,118

Tabelle 55

Kontrollseren von Tag zu Tag

Kontrollserum	Sollwert ng/ml	Istwert ng/ml	n	S_x	S_x (%)	$S_{\bar{x}}$
NEN	3,0 ± 0,3	3,07	66	0,306	9,96	0,038
Lederle II	2,7 ± 0,3	2,78	46	0,458	16,47	0,677

Tabelle 56

Mittlere Platzzifferdifferenzen in Abhängigkeit vom Digoxinkonzentrationsbereich im Serum

Patienten behandelt mit: β-Methyldigoxin

Platz-ziffer	Kontroll-gruppe	0,01-0,49	0,5-1,49	1,5-2,49	>2,5
1	2,3	3,1	2,8	4,4	7,3
2	2,4	4,0	2,4	5,1	4,8
3	2,4	3,9	3,1	5,4	4,6
4	2,5	4,0	2,8	4,4	5,3
5	2,7	5,1	2,7	3,6	4,6
6	2,4	3,7	2,9	4,9	5,0
7	2,5	3,0	2,8	4,7	4,5
8	2,4	3,9	2,7	3,9	4,1
9	2,6	3,1	2,8	3,1	4,8
10	2,4	2,9	2,5	3,4	5,5
11	2,4	3,1	2,4	4,4	5,4
12	2,7	3,4	2,6	4,0	8,1
13	2,7	3,3	2,9	5,1	4,5
14	2,7	3,0	2,7	7,6	3,9
15	2,5	3,4	2,8	4,1	3,1
16	2,4	3,1	2,7	2,6	3,8
17	2,3	3,7	2,5	3,8	4,0
18	2,5	3,1	2,7	4,7	3,4
19	2,7	3,9	2,8	4,1	3,2
20	2,5	3,1	2,6	3,7	3,5
21	2,7	3,4	3,3	4,6	3,2
22	2,3	4,0	3,3	4,2	3,6
23	2,2	3,1	3,2	3,0	4,0
24	2,4	3,3	2,9	3,7	3,2
25	2,7	3,4	3,4	3,1	4,5
26	2,7	3,7	3,0	4,1	4,8
27	2,8	4,4	2,8	5,9	3,9
28	2,7	3,4	3,1	3,7	4,0
	n=26	n=7	n=32	n=7	n=10

Tabelle 57

Mittlere Platzzifferdifferenzen in Abhängigkeit vom Digoxinkonzentrationsbereich im Serum

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin .

Platz-ziffer	Kontroll-gruppe	0,01-0,49	0,5-1,49	1,5-2,49	▷2,5
29	2,6	3,6	2,8	4,0	5,3
30	2,4	3,7	2,7	5,1	4,5
31	2,5	2,9	2,8	5,3	5,0
32	2,7	3,7	2,9	3,0	4,8
33	2,7	3,0	3,0	4,3	7,3
34	2,5	3,7	2,8	4,9	5,4
35	2,8	3,5	2,7	6,1	5,1
36	2,7	3,4	2,8	6,9	5,6
37	2,8	4,4	3,0	6,6	4,3
38	3,1	4,3	3,2	4,1	5,3
39	3,4	4,4	3,3	6,0	4,8
40	2,8	4,9	3,4	5,1	4,8
41	3,3	4,0	4,2	6,3	5,0
42	3,0	5,1	3,2	6,7	8,3
43	3,0	4,9	3,8	5,3	10,1
44	3,1	5,1	3,3	6,4	6,5
45	3,2	3,7	3,4	6,1	6,0
46	3,1	4,3	3,4	5,1	8,0
47	3,8	4,3	3,6	5,7	7,4
48	3,1	3,6	3,1	3,7	6,5
49	3,0	3,4	3,2	8,0	7,2
50	3,3	4,6	3,5	5,6	7,2
51	3,1	4,4	3,5	4,0	8,2
52	2,8	3,1	3,1	5,3	6,6
53	2,7	3,0	4,2	3,7	6,8
54	3,2	2,9	3,7	4,7	5,2
55	3,1	3,9	3,5	6,7	6,2
56	3,0	4,3	3,8	6,1	8,0
	n=26	n=7	n=32	n=7	n=10

Tabelle 58

Mittlere Platzzifferdifferenzen in Abhängigkeit vom Digoxinkonzentrationsbereich im Serum

Patienten behandelt mit: ß-Methyldigoxin

Platz-ziffer	Kontroll-gruppe	0,01-0,49	0,5-1,49	1,5-2,49	> 2,5
57	3,3	3,7	3,5	4,9	8,3
58	3,0	3,7	3,7	4,4	3,7
59	3,2	4,6	3,9	4,3	9,5
60	3,1	3,9	3,7	6,6	6,4
61	2,8	4,3	3,8	4,9	7,8
62	2,9	3,6	3,6	4,3	6,5
63	3,2	3,6	3,8	4,3	6,9
64	2,6	4,1	3,2	3,9	5,7
65	2,3	3,1	3,2	4,6	6,6
66	2,7	3,4	2,3	4,6	5,7
67	2,5	5,1	2,8	3,3	4,4
68	2,3	3,6	3,1	4,9	4,2
69	2,4	3,6	2,8	3,7	4,9
70	2,4	4,3	2,9	4,0	3,7
71	2,5	3,6	3,0	5,1	3,6
72	2,6	3,0	2,9	3,6	4,4
73	2,5	3,1	2,5	3,3	7,1
74	2,6	2,9	3,1	3,3	5,1
75	2,8	3,0	3,2	3,4	4,4
76	2,4	3,6	2,9	4,6	4,4
77	2,8	3,3	3,0	5,1	3,1
78	3,2	3,6	3,3	6,3	3,8
79	2,8	3,4	3,8	4,3	4,3
80	3,3	3,4	3,3	5,0	4,9
81	3,4	3,4	3,1	3,7	4,7
82	2,9	5,0	2,8	4,6	3,3
83	2,8	3,7	2,7	5,4	6,6
84	3,1	4,0	3,0	4,0	6,3
85	2,8	3,7	3,2	5,1	4,6
	n=26	n=7	n=32	n=7	n=10

Tabelle 59

Mittlere Platzzifferdifferenzen in Abhängigkeit vom Digoxinkonzentrationsbereich im Serum

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Platz-ziffer	Kontroll-gruppe	0,01-0,49	0,5-1,49	1,5-2,49	▷ 2,5
1	2,3	3,5	3,0	2,9	7,3
2	2,4	3,0	3,0	4,2	4,6
3	2,4	2,7	2,9	3,6	5,5
4	2,5	2,8	2,9	5,3	4,7
5	2,7	3,0	3,0	3,4	4,8
6	2,4	2,8	2,8	3,6	5,1
7	2,5	2,8	3,1	3,9	5,0
8	2,4	2,7	2,8	3,4	6,1
9	2,6	2,3	2,7	2,5	5,2
10	2,4	2,5	2,8	3,5	4,8
11	2,4	2,5	3,2	3,8	5,3
12	2,7	2,5	2,8	4,2	4,8
13	2,7	2,5	2,8	2,8	7,2
14	2,7	2,8	2,8	3,2	3,8
15	2,5	3,0	2,5	3,5	4,4
16	2,4	2,8	2,5	3,4	4,0
17	2,3	3,3	2,6	4,2	4,2
18	2,5	2,3	2,8	5,7	3,8
19	2,7	2,8	2,9	4,4	4,6
20	2,5	3,0	2,5	3,8	4,8
21	2,7	2,8	2,9	3,8	5,2
22	2,3	3,3	2,8	4,2	5,3
23	2,2	2,8	2,5	3,1	3,9
24	2,4	3,7	2,8	3,7	4,2
25	2,7	3,7	2,8	3,2	5,0
26	2,7	3,2	2,7	4,2	4,9
27	2,8	3,5	2,9	4,0	5,8
28	2,7	3,5	3,0	3,6	5,5
	n=26	n=6	n=32	n=13	n=12

Tabelle 60

Mittlere Platzzifferdifferenzen in Abhängigkeit vom Digoxinkonzentrationsbereich im Serum

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Platz-ziffer	Kontroll-gruppe	0,01-0,49	0,5-1,49	1,5-2,49	▷ 2,5
29	2,6	3,3	2,9	3,8	4,7
30	2,4	3,7	2,8	3,6	5,2
31	2,5	3,0	2,9	3,8	5,3
32	2,7	3,0	3,2	3,3	5,3
33	2,7	3,7	3,0	3,6	6,0
34	2,5	3,5	3,1	4,8	6,0
35	2,8	4,0	2,8	4,8	6,6
36	2,7	3,3	3,2	4,2	5,7
37	2,8	3,2	3,3	3,7	4,7
38	3,1	4,2	3,4	4,5	6,2
39	3,4	3,5	3,9	4,3	6,4
40	2,8	3,8	3,3	3,7	5,9
41	3,3	3,2	3,0	4,4	7,2
42	3,0	4,2	3,4	3,8	8,8
43	3,0	4,0	3,9	4,4	7,7
44	3,1	2,7	3,4	4,2	6,4
45	3,2	2,7	3,1	4,3	5,9
46	3,1	3,5	3,2	4,8	7,2
47	3,8	4,2	3,5	4,8	8,1
48	3,1	3,0	3,3	4,4	8,3
49	3,0	3,0	3,0	4,9	5,7
50	3,3	3,7	3,7	5,2	4,9
51	3,1	3,3	3,4	5,8	7,1
52	2,8	3,0	3,3	3,9	7,3
53	2,7	2,8	3,5	3,8	8,5
54	3,2	2,7	3,1	6,6	8,3
55	3,1	3,2	3,1	5,3	6,8
56	3,0	4,3	3,3	4,5	8,0
	n=26	n=6	n=32	n=13	n=12

Tabelle 61

Mittlere Platzzifferdifferenzen in Abhängigkeit vom Digoxinkonzentrationsbereich im Serum

Patienten behandelt mit: ß-Acetyldigoxin

Platz-ziffer	Kontroll-gruppe	0,01-0,49	0,5-1,49	1,5-2,49	>2,5
57	3,3	3,5	3,2	5,5	6,1
58	3,0	3,7	3,0	5,2	9,3
59	3,2	3,5	2,9	5,2	5,3
60	3,1	3,3	2,9	5,7	6,1
61	2,8	3,8	3,0	4,6	8,7
62	2,9	3,8	3,0	5,1	7,1
63	3,2	3,7	2,7	7,4	7,2
64	2,6	3,7	2,7	4,5	5,8
65	2,3	3,5	2,8	3,8	3,8
66	2,7	2,7	3,0	4,8	5,6
67	2,5	3,2	3,1	4,1	4,6
68	2,3	3,5	3,2	3,4	3,8
69	2,4	4,2	3,0	3,6	4,3
70	2,4	3,0	2,9	4,5	3,8
71	2,5	2,5	3,1	4,2	3,8
72	2,6	3,5	2,9	3,8	4,0
73	2,5	3,0	3,1	4,4	6,5
74	2,6	2,8	3,2	3,6	4,4
75	2,8	3,0	3,2	4,2	4,3
76	2,4	3,0	3,2	3,2	5,0
77	2,8	2,8	3,1	4,0	5,1
78	3,2	3,2	3,2	3,4	4,4
79	2,8	3,0	3,2	3,4	4,1
80	3,3	3,7	3,1	4,1	4,2
81	3,4	2,8	3,1	4,8	4,7
82	2,9	3,2	3,6	3,9	5,9
83	2,8	2,8	3,1	4,3	4,8
84	3,1	2,7	3,7	4,8	6,5
85	2,8	3,0	3,2	3,6	5,3
	n=26	n=6	n=32	n=13	n=12

Tabelle 62

Regression $y = mx + y_0$

	Kontroll-gruppe	ß-Methyldigoxin	ß-Acetyldigoxin	ß-Methyldigoxin +ß-Acetyldigoxin
y_0	60,231	60,503	10,772	34,544
y_0 + 0-Wert		60,344	39,236	44,951
m	1,0	61,050	91,336	77,843
m + 0-Wert		61,134	78,426	72,911
r		0,4123	0,7067	0,5674
r + 0-Wert		0,4998	0,7283	0,6016

Tabelle 63

Halblogarithmische R e g r e s s i o n

$\ln y = mx + y_0$

	Kontroll-gruppe	ß-Methyldigoxin	ß-Acetyldigoxin	ß-Methyldigoxin +ß-Acetyldigoxin
y_0	4,1742	76,4151	53,2188	63,1635
y_0 + 0-Wert		57,7455	49,6349	56,0911
m	1,0	0,2528	0,4903	0,3861
m + 0-Wert		0,3935	0,5218	0,4421
r		0,3103	0,6318	0,4891
r + 0-Wert		0,4624	0,6607	0,5546

Tabelle 64

Signifikanz der Unterschiede zwischen den total error score-Werten nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Acetyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	n.s.	n.s.	0,01	0,01
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	x	0,01	0,01
1,5 -2,49 ng/ml	0,01	n.s	0,01	x	n.s.
>2,5 ng/ml	0,01	n.s.	0,01	n.s.	x

ß-Methyldigoxin

ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	0,05	0,05	0,01	0,05
0,01-0,49 ng/ml	0,05	x	n.s	n.s	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	0,05	n.s.	x	0,01	0,01
1,5 -2,49 ng/ml	0,01	n.s.	0,01	x	n.s.
>2,5 ng/ml	0,05	n.s.	0,01	n.s.	x

Tabelle 65

Signifikanz der Unterschiede zwischen den total error score-Werten nach Serumdigoxinkonzentrationsbereichen

(t-Test)

ß-Methyldigoxin

ß-Acetyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	0,05	0,05	0,01	0,05
0,01-0,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	n.s.	n.s.	n.s.	0,01	0,05
1,5 -2,49 ng/ml	0,01	n.s.	0,01	n.s.	n.s.
>2,5 ng/ml	0,01	n.s.	0,01	n.s.	n.s.

ß-Methyldigoxin + ß-Acetyldigoxin

ß-Acetyldigoxin + ß-Methyldigoxin	Kontrolle	0,01-0,49 ng/ml	0,5-1,49 ng/ml	1,5-2,49 ng/ml	>2,5 ng/ml
Kontrolle	x	0,05	0,05	0,01	0,01
0,01-0,49 ng/ml	0,05	x	n.s.	n.s.	n.s.
0,5 -1,49 ng/ml	0,05	n.s.	x	0,01	0,01
1,5 -2,49 ng/ml	0,01	n.s.	0,01	x	n.s.
>2,5 ng/ml	0,01	n.s	0,01	n.s.	x

L e b e n s l a u f

Ich heiße Andrzej David Miller und wurde am 28.03.53 in Breslau/Polen geboren. Mein Vater, Marek Miller, ist Kaufmann von Beruf, und meine im September 1969 verstorbene Mutter Betia Miller, geb. Grinberg, war Lehrerin. 1958 emigrierten meine Eltern nach der BRD, nach Frankfurt am Main, wo ich 1959 eingeschult wurde.

Nach bestandener Aufnahmeprüfung besuchte ich bis zur zehnten Klasse das Liebig - Gymnasium in Frankfurt. 1969 wechselte ich nach dem Tod meiner Mutter auf die Ullrich von Hutten - Schule in Schlüchtern. Nach Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife im Jahre 1974 kehrte ich zurück nach Ffm, wo mir qua Härtefallquote ein Studienplatz für das Fach Humanmedizin an der Johann Wolfgang von Goethe - Universität für den Herbst des gleichen Jahres zugeteilt wurde.

Oktober 1982 schloß ich mit Bestehen des III. Abschnittes der ärztlichen Prüfung mein Studium in Ffm ab. Im November 1982 wurde mir die Approbation zur Ausübung des ärztlichen Berufes zuerkannt.

Seit dem 01.Februar 1983 bin ich als Assistenzarzt in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Kreiskrankenhauses Jugenheim tätig.

Darmstadt, den 24.11.83

A. Miller

L e b e n s l a u f

Am 22. Juni 1947 wurde ich, Rainer Semjan, als vierter Sohn des Lebensmittelchemikers Bruno Semjan und dessen Frau, der Kindergärtnerin Herta Semjan, geb. Budil, in Oldendorf/Melle geboren.

Ostern 1953 wurde ich eingeschult und besuchte bis zur fünften Klasse die Volksschule in Harrislee/Flensburg. Ostern 1965 erreichte ich an der Falkschule in Frankfurt am Main den Realschulabschluß.

Nach dreijähriger Lehre legte ich 1968 vor der Industrie- und Handelskammer in Frankfurt die Drogistengehilfenprüfung ab.

Ab 1970 besuchte ich das Abendgymnasium im Goethe-Gymnasium Frankfurt und erhielt 1973 das Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife.

Nach einjähriger Wartezeit bekam ich im Oktober 1974 einen Studienplatz im Fachbereich Humanmedizin an der Johann Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt.

Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung am 31.8.1977 konnte ich den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 31.8.1978 und den zweiten Abschnitt am 3.9.1981 ablegen. Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung machte ich am 2.11.1982 und erhielt am 3.11.1982 meine Approbation. Seit dem 1.6.1983 bin ich am Stadtkrankenhaus Offenbach a.M. als Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin tätig.

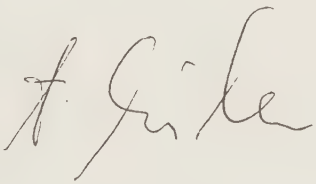
Frankfurt a.M., den 14.Juli 1983

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt am Main zu Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Farbsehstörungen bei Patienten unter chronischer ß-Methyl- und ß-Acetyldigoxin-Therapie
Teil I: Untersuchung der ß-Methyldigoxin behandelten Patienten und Messung der Digoxinplasmakonzentration

an der Abteilung für Klinische Pharmakologie im Zentrum der Pharmakologie der Johann Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter Leitung von Professor Dr.Norbert Rietbrock ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Einleitung,übergreifende Auswertung und Diskussion wurden gemeinsam erstellt.
Ich habe bisher an keiner in-und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation eingereicht.



Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel
Farbsehstörungen bei Patienten unter chronischer ß-Methyl- und ß-Acetyldigoxin-Therapie
Teil II: Untersuchung der ß-Acetyldigoxin behandelten Patienten und Einzelauswertung der Farbsehtests

an der Abteilung für Klinische Pharmakologie im Zentrum der Pharmakologie der Johann Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter Leitung von Professor Dr.Norbert Rietbrock ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Einleitung,übergreifende Auswetung und Diskussion wurden gemeinsam erstellt.
Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fkultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation eingereicht.

A. Sanjian

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353